DIE MANNICH–REAKTION MIT PRIMÄREN AMINEN UND CH–ACIDEN ALDEHYDEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dietrich Schnädelbach
aus Neckarsulm

Berlin 1974

DIE MANNICH–REAKTION MIT PRIMÄREN AMINEN UND CH–ACIDEN ALDEHYDEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dietrich Schnädelbach
aus Neckarsulm

Berlin 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 4. September 1974

Druck: Der Präsident der Freien Universität Berlin – Zentrale Universitätsdruckerei V aA·4, 1 Berlin 41

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0043

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hans O. Möhrle angefertigt.

Für seine großzügige Unterstützung danke ich sehr herzlich.

Mein Dank gilt gleichzeitig:

Herrn Prof. Dr. Harry Auterhoff
Herrn Prof. Dr. Fritz Eiden
Herrn Prof. Dr. K.H. Frömming
Herrn Prof. Dr. G. Schenck

Inhalt

		Seite
I	Einleitung und Problemstellung	1
II	Widerlegung der Struktur von Mannichbasen für die von Eilar und Moe beschriebenen Verbindungen	2
III	Konstitutionsaufklärung der Substanzen von Eilar und Moe	5
IV	Spektroskopische Untersuchungen	9
V	Methojodide von Hexahydrotriazinen	15
VI	Kondensation der Hydrochloride primärer Amine nach der Methode von Mannich und Wieder	17
	1) Überprüfung der Ergebnisse von Mannich und Wieder	17
	2) Modellversuche mit Butylaminhydrochlorid	20
VII	Modifizierung der Methode für die Kondensation von Dodecylaminhydrochlorid und Octadecylaminhydrochlorid	23
VIII	Kondensation der Hydrochloride primärer Amine mit Paraformaldehyd und Isobutyraldehyd im Verhältnis 1 : 2,2 : 3	25
	1) Methylaminhydrochlorid	25
	2) Anwendung der Methode auf die Kondensation von Butylaminhydrochlorid, Dodecylaminhydrochlorid und Octadecylaminhydrochlorid	32
IX	Derivate der 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyltetrahydro-1.3-oxazine	33
	1) Hydrogenoxalate	35

Seite

2) Allgemeine Methode zur Darstellung der 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochloride 40

3) Beurteilung der Umsetzungen mit Hydrochloriden primärer Amine 42

X Allgemeine Methoden zur Darstellung der 2.2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyd-hydrochloride 43

1) Umacetalisierung und Böhme-Spaltung der Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivate 43

2) Abtrennung des Formaldehyds als Aminal 46

3) Derivate der 2.2-Dimethyl-3-alkylamino-propionaldehyd-hydrochloride 49

XI Untersuchung der Rohbase aus einem Ansatz nach Mannich und Wieder 53

XII Untersuchung der Kondensation von freien primären Aminen mit Formaldehyd und Isobutyraldehyd 59

1) Kondensation mit 2 Mol Formaldehyd 59

2) Kondensation mit 1 Mol Formaldehyd 60

3) Derivate der Kondensationsprodukte aus freien Aminen 62

a) Umsetzung mit Kaliumcyanid 62

b) Umsetzung mit Pthalimid, Isatin, 2-Nitropropan 65

XIII Nebenreaktionen 67

1) Kondensation der 1.3-Oxazin-Derivate mit Aceton 67

Seite

2) Kondensation der Substanz 21 mit Isobutyraldehyd 77

3) Mechanismus der Kondensation von Tetrahydro-1.3-oxazinen mit Aceton und Isobutyraldehyd 82

XIV Modellversuche mit Propionaldehyd 84

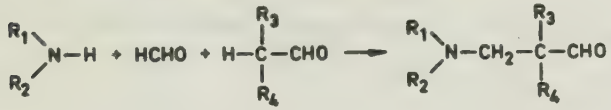
Zusammenfassung 86

Beschreibung der Versuche 90

Literaturverzeichnis 167

I Einleitung und Problemstellung

Im allgemeinen werden bei der Darstellung von Mannichbasen mit CH-aciden Aldehyden die Aminkomponenten in Salzform eingesetzt, um Komplikationen zu vermeiden.



A) $R^1 = R^2 = C_{12}H_{25}$ $R^3 = R^4 = CH_3$

B) $R^1 = C_{12}H_{25}$, $R^2 = H$ $R^3 = R^4 = CH_3$

C) $R^1 = C_{18}H_{37}$, $R^2 = H$ $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$

Im Gegensatz dazu haben Eilar und Moe die Aminomethylierung von Isobutyraldehyd, Propionaldehyd und Acetaldehyd beschrieben und dabei über ausgezeichnete Ausbeuten berichtet. Obwohl bei der katalytischen Hydrierung der Reaktionsprodukte A - C kein Wasserstoff aufgenommen wurde, und auch keine Umsetzung mit Carbonylreagenzien gelang, glaubten Eilar und Moe, die Strukturen von Mannichbasen seien durch positive Tollens-Reaktionen und IR-spektroskopische Befunde (Banden bei ca. 1730 cm^{-1}) hinreichend gesichert.

Dagegen äußerten Hellmann und Opitz [1] Zweifel, ob es sich um echte Mannichbasen handelt.

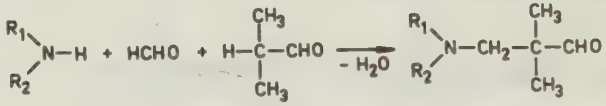
Deshalb war es Ziel dieser Arbeit:

1) Die von Eilar und Moe angegebenen Vorschriften zur Synthese von A, B und C nachzuarbeiten und die Konstitution der Reaktionsprodukte eindeutig zu klären.

2) Allgemein die Bedingungen für die Darstellung von Mannichbasen aus primären Aminen, Formaldehyd mit Isobutyraldehyd und Propionaldehyd als CH-aciden Komponenten zu untersuchen.

II Widerlegung der Struktur von Mannichbasen für die von Eilar und Moe beschriebenen Verbindungen

Struktur A



D) Diäthylamin $R^1 = R^2 = C_2H_5$
E) Dimethylamin $R^1 = R^2 = CH_3$
F) Piperidin $R^1 + R^2 =$ cycl. $(CH_2)_5$

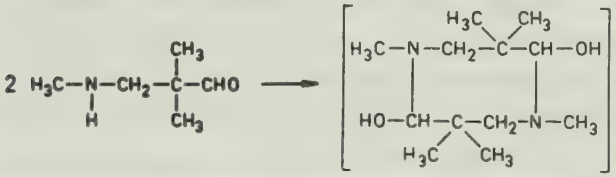
Ein Patent Mannichs von 1932 [2] beschreibt die Darstellung des 2,2-Dimethyl-3-diäthylaminopropionaldehyds (D) aus freiem Diäthylamin, Formaldehyd und Isobutyraldehyd, so daß die von Eilar und Moe [3] versuchte Synthese grundsätzlich möglich ist. Ausgehend von den Aminhydrochloriden wurden ebenfalls von Mannich [4] die Verbindungen D - F hergestellt. Damit ist die Struktur für D gesichert, was zusätzlich durch die Bildung der zu erwartenden Derivate bestätigt wird (vgl. Tab. 1).

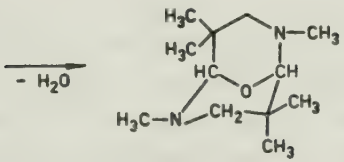
Tabelle 1

Derivat: Substanz	D	E	F
Hydrochlorid		+	+
Hydrochlorid des Oxims		+	+
Hydrochlorid des p-Nitrophenylhydrazons		+	+
Base des Oxims		+	
Base des Semicarbazons	+	+	+
Methojodid		+	+

Gleichzeitig machen diese Ergebnisse unwahrscheinlich, daß dem Eilar / Moe-Produkt die Formel A zukommt; die gefundene Carbonyl-Absorption könnte bei dem großen Absorptions-Koeffizient auch von einer Verunreinigung herrühren.

Struktur B





G

Für die Beurteilung von B bietet sich zum Vergleich das niedrigste Homologe, 2,2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd [5] (G) an, der durch Kondensation von Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Isobutyraldehyd hergestellt wurde. Dieser Aminoaldehyd ist als Salz beständig, seine Base ist jedoch monomer nur schwer zu fassen, da sie rasch kondensiert. Trotzdem lassen sich aus der monomeren wie aus der dimeren Base ohne weiteres die Hydrochloride des Oxims und des Semicarbazons gewinnen. Der Vergleich der Ergebnisse von Mannich und Wieder mit denen von Eilar und Moe zeigt, daß Struktur B nicht zutreffen kann.

Struktur C

Zur Beurteilung der aus Propionaldehyd hergestellten Base kann zusätzlich eine Veröffentlichung von Wohl [6] herangezogen werden, in der 3-Äthylaminopropionaldehyd beschrieben wurde, dessen Hydrochlorid beständig, die daraus gewonnene Base trimolekular ist. Ohne weitere Untersuchungen wird berichtet, daß aus der trimolekularen Base mit Salzsäure leicht das Hydrochlorid des monomeren Aminoaldehyds erhalten wird. Damit verhält sich die Base wie 2,2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd (G). Daher muß auch bei C aus dem Ausbleiben der Carbonylreaktionen auf eine andere als die postulierte Struktur geschlossen werden.

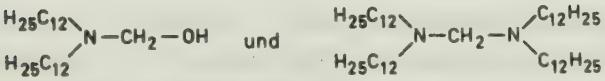
III Konstitutionsaufklärung der Substanzen von Eilar und Moe

Beim Nacharbeiten der angegebenen Vorschriften fiel auf, daß nach Zugabe der Formaldehydlösung zur alkoholischen Lösung des Amins sofort heftige Reaktion eintrat und sich die Lösung in zwei Phasen trennte. Die anschließend zugesetzte CH-acide Aldehyd-Komponente führte weder zu einer homogenen Lösung, noch trat eine sichtbare Umsetzung ein. Es lag daher die Vermutung nahe, daß die CH-acide Komponente nicht an der Bildung des Reaktionsprodukts beteiligt ist. Auffällig war auch die Empfindlichkeit der basischen Reaktionsprodukte gegen Säuren und protische Lösungsmittel. Diese Beobachtungen standen im Widerspruch zu den Eigenschaften der wenigen beschriebenen Mannichbasen von niederen Aminen.

Durch Umfällen und Umkristallisieren der Umsetzungsprodukte gelang es uns, einheitliche Produkte zu erhalten. Die IR-Spektren sämtlicher gereinigter Substanzen zeigten, im Gegensatz zu den Rohprodukten, bei 1730 cm^{-1} keine Banden mehr, so daß in den beschriebenen Stoffen noch Ausgangssubstanzen als Verunreinigung enthalten waren.

Spektroskopische Untersuchungen sowie Elementaranalysen ergaben, daß den gereinigten Basen nicht die Strukturen von Mannichbasen zukamen. Dagegen machten unsere Befunde das Vorliegen von Diaminomethan- beziehungsweise Triazin-Derivaten wahrscheinlich.

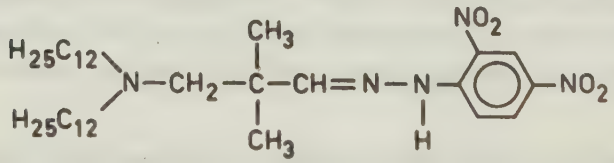
Struktur A



Carbinolamin Diaminomethan 1

Aus dem vorschriftsmäßigen Ansatz konnten wir ein kristallines Produkt isolieren. Zur Überprüfung der These, daß diese Verbindung ohne Beteiligung der CH-aciden Komponente entstanden war, setzten wir Didodecylamin und Formaldehydlösung allein unter gleichen Bedingungen um und erhielten dasselbe kristalline Produkt 1. Auf Grund der Darstellung können zwei Strukturen diskutiert werden. Aus der Elementaranalyse ergab sich, daß die Struktur eines Diaminomethans vorlag. Die osmometrische Mol.-Gew.-Bestimmung ergab mit dem Wert von 323 nur etwa die Hälfte des erwarteten Mol.-Gewichts, was sicher auf Micellbildung zurückzuführen ist. Bei der Dünnschichtchromatografie erhielt man zwei Flecke, wobei einer den gleichen RF-Wert wie Didodecylamin hatte, d.h. erwartungsgemäß tritt auf dem Sorbens partielle Zersetzung des Aminals auf.

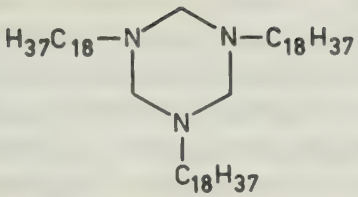
Darstellung des 2,2-Dimethyl-3-didodecylaminopropionaldehyds (2)



Dinitrophenylhydrazon 2

Unsere Erklärung für das Mißlingen der Mannich-Kondensation nach Eilar und Moe beruht auf der beobachteten Inhomogenität bei der Umsetzung. Zur Überprüfung dieser Hypothese führten wir einen analogen Ansatz in homogener Lösung aus, woraus ein Öl resultierte, welches sich zum Dinitrophenylhydrazon des erwarteten 2,2-Dimethyl-3-didodecylaminopropionaldehyds (2) umsetzen ließ. Damit wurde gezeigt, daß die von Mannich [2] beschriebene Umsetzung allgemein gelingt, sofern in homogener Lösung gearbeitet wird. Außerdem ist die angebliche, außerordentlich geringe Reaktivität der 2,2-Dimethyl-3-dialkylaminopropionaldehyde endgültig widerlegt.

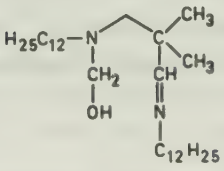
Struktur C



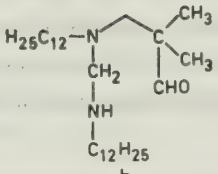
1,3,5 - Trioctadecyl - hexahydro - s - triazin (3)

Aus den Ansätzen mit und ohne CH-acider Komponente erhielten wir identische, kristalline, DC-einheitliche Substanzen. Auf Grund der Elementaranalyse mußte es sich um eine Schiff'sche Base oder ein Vielfaches davon handeln. Nach Smolin und Rapoport [7] reagieren primäre Amine mit Formaldehyd im Verhältnis 1 : 1 zu 1.3.5.-Trialkyl-hexahydro-s-triazinen. Tatsächlich ergaben die analytischen Daten, daß es sich um das 1.3.5.-Trioctadecyl-hexahydro-s-triazin (3) handelte.

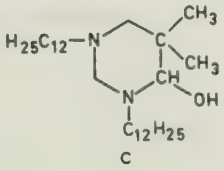
Struktur B



a



b



c

4

Dodecylamin ist in Äthanol relativ leicht löslich. Es war daher bei diesem Amin der Effekt des inhomogenen Ansatzes nicht so deutlich ausgeprägt, wie bei denen von A und C. Tatsächlich isolierten wir eine DC einheitliche Substanz 4, deren RF-Wert nicht mit dem des Triazins 5 übereinstimmte. 4 war jedoch identisch mit einer in einem homogenen Ansatz hergestellten Vergleichssubstanz. Daraus geht hervor, daß in diesem Fall eine Mannich-Reaktion eingetreten ist. Die analytischen Daten zeigten allerdings, daß es sich bei 4 weder um einen monomeren noch um einen dimeren Aminoaldehyd handeln konnte.

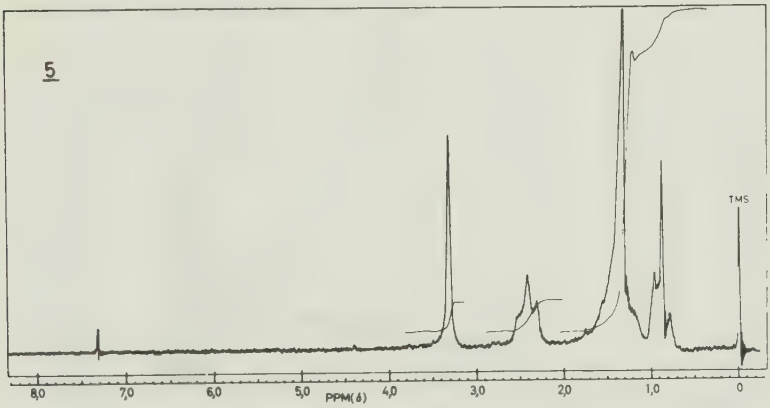
Aus der Elementaranalyse und der Mol.-Gew.-Bestimmung ergab sich die Summenformel $C_{30}H_{62}N_2O$; dies entsprach dem monomeren Aminoaldehyd mit einem Zusatz von $H_{25}C_{12}$-N=CH_2.

Bei einem Versuch 4 durch mehrmaliges Umfällen aus Äthanol zu reinigen, trat Zersetzung ein. Eines der Zersetzungsprodukte war das Triazin 5, welches mittels DC nachgewiesen wurde. Daraus folgt, daß sich der monomere Aminoaldehyd tatsächlich mit Amin und Formaldehyd weiter umgesetzt hat, das Endprodukt jedoch leicht wieder Formaldehyd und Amin abgibt, insbesondere beim Behandeln mit protischen Lösungsmitteln. Auf Grund der Summenformel und der Eigenschaften kamen für 4 die Strukturen a, b und c in Betracht. Von diesen Strukturen schied b von vornherein aus, da im IR keine Keto-Carbonylbande gefunden wurde. Eine Bande bei 1665 cm^{-1} gab einen Hinweis auf das Vorliegen einer Schiff'schen Base, weshalb a die wahrscheinlichste Konstitution war.

IV Spektroskopische Untersuchungen

1) NMR-Spektren der 1.3.5.-Trialkyl-hexahydro-s-triazine

Das Kernresonanzspektrum des 1.3.5.-Triäthyl-hexahydro-s-triazins (6) entspricht hinsichtlich Lage und Kopplung sowie relativer Intensität der Signale den Erwartungen. Die Identität der höheren Homologen (n-Dodecyl 5 und n-Octadecyl 3) ergibt sich durch den Vergleich der NMR-Spektren mit dem von 6.



zu Tabelle 2

1) Das Multiplett der Methylenprotonen und das stark deformierte Triplett der endständigen Methylgruppe liegen dicht zusammen; daher wurde die relative Intensität beider Signale zusammen genau bestimmt, die der einzelnen Signale jedoch geschätzt.

2) Mit steigender Kettenlänge wird das Intensitätsverhältnis der Signale zwischen δ 3,50 und 2,00 gegenüber den Signalen zwischen δ 2,00 und 0,50 etwas ungenauer.

2) Vergleich der NMR-Spektren der Substanzen

N,N'-Tetradodecyl-diaminomethan (1), 1.3.5.-Tridodecyl-hexahydro-s-triazin (5), isolierte Substanz 4

Ein Vergleich der NMR-Spektren von 4 und 5 zeigt eindeutig, daß diese Substanzen nicht identisch sind.

Dagegen geht die Struktur von 1 sicher aus dem Vergleich des NMR-Spektrums mit dem von 5 hervor (Tab. 3).

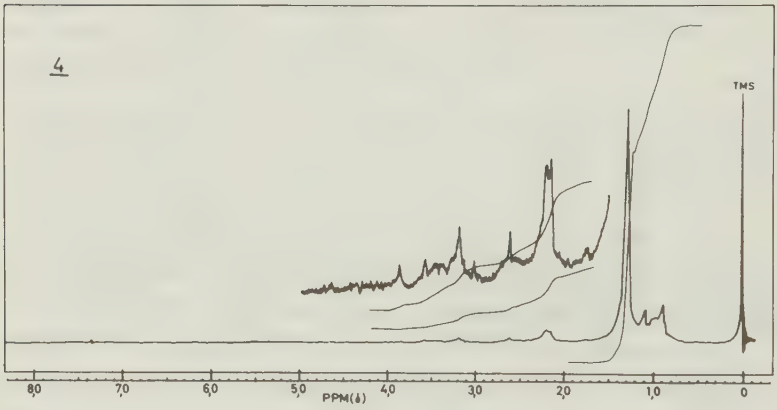


Tabelle 2

NMR-Daten der 1 3 5.-Trialkylhexahydro-s-triazine

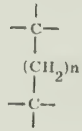
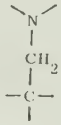
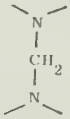
		(6) 1.3.5-Äthyl-	(5) 1.3.5-n-Dodecyl-	(3) 1.3.5-n-Octadecyl-
	chemische Verschiebung	1,06 ppm	0,88 ppm	0,88 ppm
	Kopplung (in Hz)	7,0 (Triplett)	nicht zu ermitteln	nicht zu ermitteln
	relative Intensität des Signals	9	ca. 9 (insges. 69) [1) 2)]	ca. 9 (insges. 105) [1) 2)]
	chemische Verschiebung		1,28 ppm	1,28 ppm
	Kopplung (in Hz)	-	nicht zu ermitteln	nicht zu ermitteln
	relative Intensität des Signals	-	ca. 60 (insges. 69) [1) 2)]	ca. 96 (insges. 105) [1) 2)]
	chemische Verschiebung	2,48 ppm	2,41 ppm	2,41 ppm
	Kopplung (in Hz)	7,0 (Quadruplett)	aus Bandenbreite ca. 6,0	aus Bandenbreite ca. 6,0
	relative Intensität des Signals	6	6 [2)]	6 [2)]
	chemische Verschiebung	3,31 ppm	3,31 ppm	3,31 ppm
	Kopplung (in Hz)	keine Kopplung	keine Kopplung	keine Kopplung
	relative Intensität des Signals	6	6 [2)]	6 [2)]

Tabelle 3

Gegenüberstellung der NMR-Daten von 1.3.5-Tridodecyl-hexahydro-s-triazin (5) und N,N Tetradodecyldiaminomethan (1)

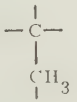
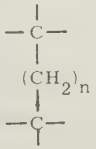
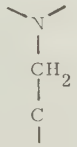
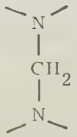
		Substanz Nr. 5	Substanz Nr. 1
	chemische Verschiebung	0,88 ppm	0,88 ppm
	Kopplung (in Hz)	nicht zu ermitteln	5,0 Hz
	relative Intensität des Signals	ca. 9 (insges. 69)	ca. 12 (insges. 92)
	chemische Verschiebung	1,28 ppm	1,28 ppm
	Kopplung (in Hz)	nicht zu ermitteln	nicht zu ermitteln
	relative Intensität des Signals	ca. 60 (insges. 69)	ca. 80 (insges. 92)
	chemische Verschiebung	2,41 ppm	2,41 ppm
	Kopplung (in Hz)	ca. 6,0 Hz	ca. 7,0 Hz
	relative Intensität des Signals	6	8
	chemische Verschiebung	3,31 ppm	2,96 ppm
	Kopplung (in Hz)	keine Kopplung	keine Kopplung
	relative Intensität des Signals	6	2

Tabelle 4

Vergleich der IR-Spektren von N,N'-Tetradodecyl-diaminomethan (1), 1.3.5.-Trioctadecyl-hexahydro-s-triazin (3), 1.3.5.-Tridodecyl-hexahydro-s-triazin (5) und ihrer Ausgangsamine

Die IR-Spektren von 1, 3 und 5 zeigen im wesentlichen, wie zu erwarten, nur diverse C-H Schwingungen. Die 1.3.5.-Trialkyl-hexahydro-s-triazine (3 und 5) lassen sich von ihren Ausgangsaminen durch das Fehlen der N-H Schwingungen unterscheiden. Dies ist, zusammen mit dem Fehlen von Carbonylbanden, die wichtigste Aussage hinsichtlich der Klärung der Strukturen.

Weitere Unterschiede zwischen den Ausgangsaminen und den entsprechenden Triazinen finden sich im Fingerprintbereich. Didodecylamin und das daraus hergestellte Diaminomethan 1 unterscheiden sich nur im Fingerprintbereich deutlich.

Die Lage der Banden wird durch die Wellenzahl (cm^{-1}) bezeichnet. Sämtliche Spektren wurden in Chloroform aufgenommen.

n-Octadecyl		n-Dodecyl		n-Didodecyl	
Amin	Triazin 3	Amin	Triazin 5	Amin	Diamino-methan 1
3 370	-	3 370	-	-	-
+ Schulter	-	+ Schulter	-	-	-
2 920	2 920	2 920	2 920	2 920	2 920
2 850	2 850	2 850	2 850	2 850	2 850
1 580	-	1 580	-	-	-
1 460	1 460	1 460	1 460	1 460	1 460
1 375	1 370	1 375	1 370	1 370	1 370
-	1 120	-	1 115	1 115	1 105
1 085	-	1 085	-	-	1 085
1 040	-	1 040	-	1 040	1 055
-	1 000	-	1 005	-	
-	910	-	910	-	915

Tabelle 5

Vergleich der IR-Spektren von N,N'-Tetradodecyl-diaminomethan (1), isolierte Substanz 4, 1.3.5.-Tridodecyl-hexahydro-s-triazin (5)

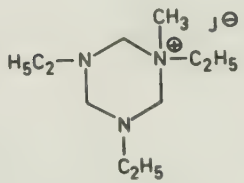
Der Vergleich der IR-Spektren von 1, 4 und 5 zeigt deutliche Unterschiede im Fingerprintbereich.

Die Lage der Banden wird durch die Wellenzahl (cm^{-1}) bezeichnet.

Substanz 1		Substanz 5		Substanz 4	
KBr	$CHCl_3$	liq. film	$CHCl_3$	liq. film	$CHCl_3$
2 955	-	2 955	-	2 955	-
2 925	2 920	2 925	2 920	2 925	2 920
2 855	2 850	2 850	2 850	2 855	2 850
2 800	-	2 800	-	-	-
-	-	-	-	1 665	1 660
1 460	1 460	1 460	1 460	1 460	1 460
1 370	1 370	1 370	1 370	1 375	1 375
-	1 350	1 360	-	1 355	1 360
1 095	1 105	1 115	1 115	1 105	1 100
1 070	1 085	-	-	1 070	-
-	1 055	-	-	-	1 055
-	-	1 000	1 005	1 020	-
-	-	-	-	985	-
-	950	-	-	965	970
-	915	910	910	905	-
715	-	715	-	715	-

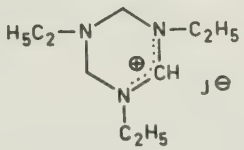
V Methojodide von Hexahydrotriazinen

Um auszuschließen, daß es sich bei dem Triazin 3 um ein Artefakt handelt, sollten die Triazine auch direkt in den Ansätzen nachgewiesen werden. Dazu schienen die Methojodide geeignet, denn Einhorn und Prettner [8] hatten das 1.3.5.-Triäthyl-hexahydro-s-triazin (6) als Methojodid charakterisiert. Wir arbeiteten die Vorschrift nach und erhielten das beschriebene Produkt vom Schmp. 97 - 98°, dessen NMR-Spektrum aber zeigte, daß es zwar hauptsächlich aus dem gewünschten Methojodid bestand, aber durch wenigstens eine weitere Substanz verunreinigt sein mußte. Beim Umkristallisieren zersetzte sich das Methojodid des Triazins, so daß keine Reinigung gelang. Auch aus den zu Vergleichszwecken hergestellten Triazinen konnten keine reinen Methojodide erhalten werden: aus 1.3.5.-Trioctadecyl-hexahydro-s-triazin (3) resultierten zwei Produkte vom Schmp. 50° und 113 - 115°.



A

6



B

Die Substanzen von Einhorn und Prettner sind neuerdings von Möhrle und Scharf [9] bei einer Überprüfung der Alkylhalogenide und Hydrojodide von 1.3.5.-Trialkyl-hexahydro-s-triazinen untersucht und als Gemisch aus dem Methojodid A und dem Zersetzungsprodukt B erkannt worden. B ist identisch mit dem beschriebenen [8] Isomeren des Hydrojodids des Triazins.

Zusammenfassung

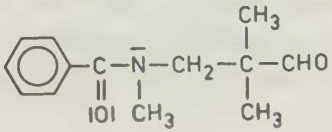
Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß allgemein freie Amine mit Formaldehyd und Isobutyraldehyd als CH-acider Komponente in homogener Lösung umgesetzt werden können. Die Reaktion sekundärer Amine ist dann unproblematisch, während mit primären Aminen kein eindeutiger Verlauf erfolgt, weshalb diese Reaktion untersucht werden mußte.

VI Kondensation der Hydrochloride primärer Amine nach der Methode von Mannich und Wieder

Nach unseren Untersuchungen und den Ergebnissen von Mannich und Wieder [5] war es wahrscheinlich, daß die Kondensation von Salzen zum Ziel einer Mannichbase führen würde. Daher setzten wir Hydrochloride primärer aliphatischer Amine mit Formaldehyd und Isobutyraldehyd als CH-acider Komponente um.

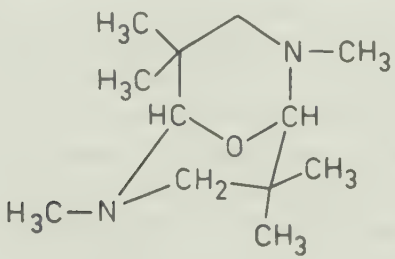
1) Überprüfung der Ergebnisse von Mannich und Wieder

Die Kondensation von Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Isobutyraldehyd in wässriger Lösung zum Hydrochlorid des 2,2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyds [5] wurde von uns teilweise nachgearbeitet und bestätigt.



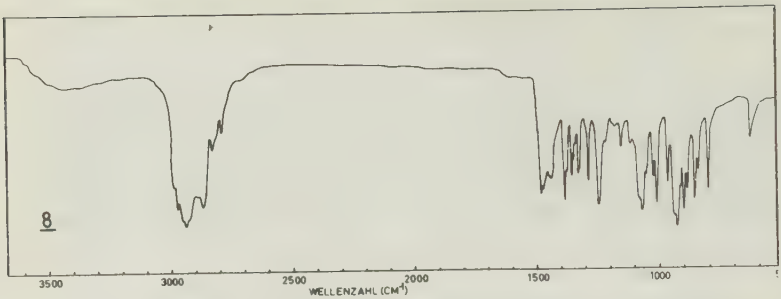
7

a) Aus dem rohen Reaktionsprodukt erhielten wir nach der Vorschrift [5] 7 das N-Benzoylderivat des Aminoaldehyds.



8

b) Die Destillation der Rohbase ergab den dimeren Aminoaldehyd 8.

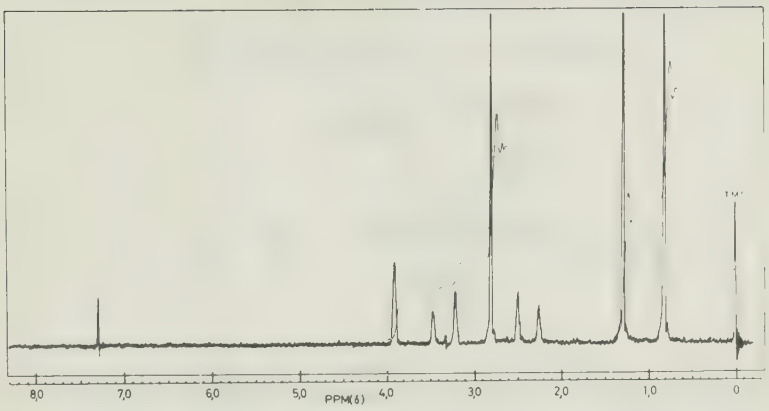


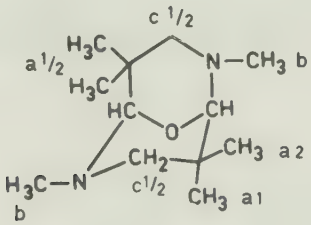
IR-Spektrum (8):

Das IR-Spektrum in KBr von 8 zeigt im Bereich der NH- und OH-, sowie der C=O Valenzschwingungen keine Absorption, deshalb kann ein monomerer Aminoaldehyd und ein Halbaminal ausgeschlossen werden. Banden bei 2830 cm^{-1} und 2790 cm^{-1} deuten auf CH_3-N und -CH_2-N Gruppen. Die Doppelbande bei 1380 / 1355 cm^{-1} macht eine C=$(CH_3)_2$ Gruppierung wahrscheinlich, während die Absorption bei 1070 cm^{-1} auf eine C-O-C oder O-C-N Struktur hinweist.

Massenspektrum:

Das Massenspektrum von 8 zeigte den erwarteten Molekülpeak bei 219 $\frac{m}{e}$. Da die Elementaranalyse die angenommene Zusammensetzung der Substanz bestätigte, ist deren Struktur gesichert.



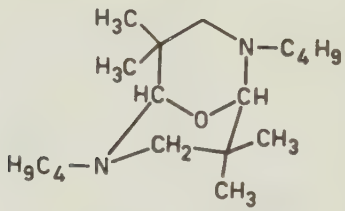


8

NMR-Spektrum von 8:

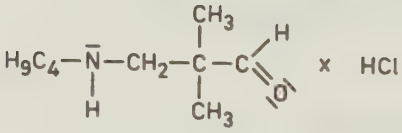
Erwartungsgemäß zeigt das NMR-Spektrum in $CDCl_3$ von 8 keine Aldehydprotonen und keine austauschbaren Signale. Für die beiden Methylgruppen a_1 und a_2 erscheinen zwei Signale bei δ 0,80 und 1,28 und beweisen die magnetische Nichtäquivalenz, die auf einen Ringschluß hindeutet. Die beiden Protonen der N-CH_2-Gruppe c_1 und c_2 sind ebenfalls nichtäquivalent und liefern zwei Dubletts bei δ 2,37 und 3,33 mit einer geminalen Kopplung von 14,5 Hz, deren Größe einen Sechsring wahrscheinlich macht. Die stark unterschiedliche chemische Verschiebung der Dubletts erklärt sich durch axiale bzw. äquatoriale Lage der Protonen. Das Signal bei δ 3,89 spricht für ein N, O Acetal.

2) Modellversuche mit Butylaminhydrochlorid



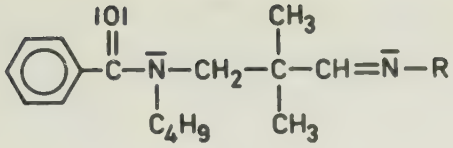
9

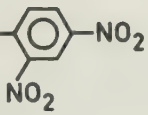
Wir versuchten nun analog den 2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd (9) darzustellen. Die Kondensation lieferte in guter Ausbeute eine Rohbase, aus der durch mehrfache Destillation der gewünschte Aminoaldehyd in dimerer Form, wenn auch in sehr geringer Menge, erhalten wurde.



11

Durch direktes Isolieren des Aminoaldehydhydrochlorids suchten wir die Ausbeute zu verbessern. Überraschenderweise resultierte hieraus eine Verbindung 10 (vgl. S. 32), deren IR-Spektrum in KBr keine Carbonylbande aufwies. Erst als bei der Kondensation statt Wasser Isopropanol verwendet wurde, gelang es,aus der Mutterlauge von 10 das gewünschte Aminoaldehydhydrochlorid 11 zu isolieren. Allerdings war die Ausbeute wiederum minimal.



13: R = 

14: R = —OH

Ein Versuch, den reinen Aminoaldehyd über das N-Benzoylderivat darzustellen, mißlang. Wir erhielten ein öliges Produkt 12, das nach DC ein Gemisch aus hauptsächlich zwei Substanzen mit einer geringfügigen dritten Komponente darstellte. Eine der Hauptkomponenten wurde durch DC Vergleich als N-Butylbenzoesäureamid identifiziert. Aus dem Gemisch wurde das Dinitrophenylhydrazon 13 und das Oxim 14 des N-Benzoylderivats des Aminoaldehyds dargestellt, welches die zweite Hauptkomponente ausmachte.

Wir versuchten durch Variation des Lösungsmittels bzw. des Salzes ein reineres Benzoat zu erhalten, um anschließend hieraus zum Aminoaldehyd zu gelangen (Tab. 6). Der Erfolg der jeweiligen Ansätze wurde an der Ausbeute von Dinitrophenylhydrazon, berechnet auf eingesetztes Amin, gemessen. Versuche, die jeweiligen Ansätze zunächst durch Kristallisation zu reinigen, brachten ungünstigere Ergebnisse.

Tabelle 6

Salz	Reaktionszeit 4 Std. Lösungsmittel	Ausbeute an 12	Ausbeute an 13
Butylamin (HCl)	H_2O	47,7 %	30,8 %
Butylamin (HCl)	Isopropanol	40,5 %	26,2 %
Butylamin $(COOH)_2$ x)	H_2O	20,9 %	11,7 %

x) Nach Becker, Eckrig, Fanghänel und Rommel [10] läßt sich die Bildung tertiärer Kondensationsprodukte weitgehend unterdrücken, wenn man die Ausgangsamine als Hydrogenoxalate einsetzt. Es resultieren dann statt des üblichen Gemischs aus sekundären und tertiären Kondensationsprodukten ausschließlich sekundäre in guter Ausbeute.

VII Modifizierung der Methode für die Kondensation von Dodecylaminhydrochlorid und Octadecylaminhydrochlorid

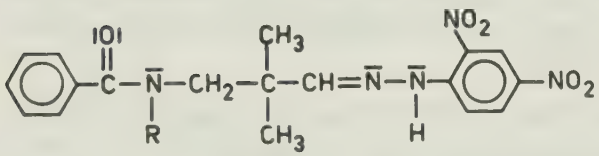


Tabelle 7

Substanz	R	Schmp.	RF(FMV)	Ausbeute	Lösungsmittel
15	C_2H_5	185°	0,13	26 %	H_2O
16	n-C_3H_7	192°	0,16	24 %	H_2O
13	N-C_4H_9	163°	0,19	31 %	H_2O
17	n-$C_{12}H_{25}$	139°	0,30	44 %	Isopropanol
18	n-$C_{18}H_{37}$	129°	0,34	50 %	Isopropanol

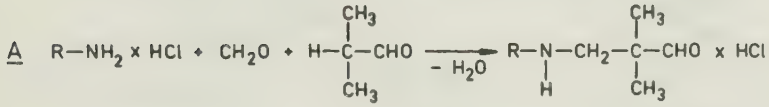
Da die Möglichkeit bestand, daß die Reaktionsfähigkeit der Aminhydrochloride mit wachsender Kettenlänge abnehmen und damit die Kondensation überhaupt ausbleiben könnte, untersuchten wir zunächst, ob sich die langkettigen Amine überhaupt in Form ihrer Hydrochloride zu den gewünschten Aminoaldehyden umsetzen lassen. Diese Salze sind in Wasser schlecht löslich, weshalb die Ansätze in Isopropanol ausgeführt und die Reaktionsprodukte über die N- Benzoylderivate zu deren Dinitrophenylhydrazonen verarbeitet wurden (Tab. 7).

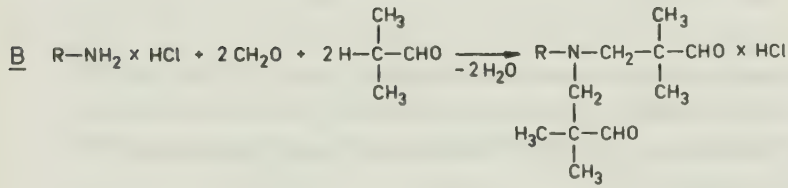
Bei der Aufarbeitung des Octadecylamin Ansatzes wurde auch das Benzoat des Ausgangsamins 19 isoliert; dies entspricht den Erfahrungen beim Einsatz von Butylaminhydrochlorid.

Die Versuche zeigten, daß die Kondensation der Hydrochloride primärer Amine mit Formaldehyd und Isobutyraldehyd bis zum Octadecylaminhydrochlorid möglich ist. Es fiel aber auf, daß immer ein großer Anteil des Ausgangsamins nicht umgesetzt worden war.

Da wir zum Vergleich mit den Substanzen von Eilar und Moe [3] die freien Aminoaldehyde benötigten, versuchten wir durch Variation der Mol.-Verhältnisse reinere Produkte zu erhalten, oder jedenfalls Ansätze, die sich besser aufarbeiten lassen.

VIII Kondensation der Hydrochloride primärer Amine mit Paraformaldehyd und Isobutyraldehyd im Verhältnis 1 : 2,2 : 3





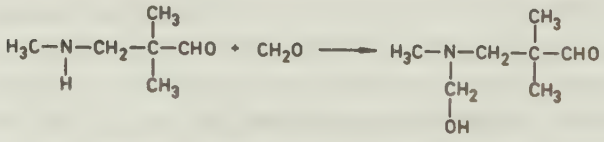
Nach den bisherigen Ergebnissen sollte zunächst eine vollständige Umsetzung des Ausgangsamins erreicht werden, um die Trennung von Benzoatgemischen zu vermeiden. Auch auf die Gefahr hin, statt der gewünschten sekundären Aminoaldehyde, Gleichung A, tertiäre, Gleichung B, zu erhalten, erhöhten wir deshalb die Menge der Aldehyde, und kondensierten das Hydrochlorid des primären Amins mit Paraformaldehyd und Isobutyraldehyd im Verhältnis 1 : 2,2 : 3.

1) Methylaminhydrochlorid

Wir begannen die Versuchsreihe mit Methylaminhydrochlorid, um die Ergebnisse mit denen von Mannich und Wieder [5] vergleichen zu können. Die Kondensation wurde in wässriger Lösung durchgeführt, und die gewonnene Rohbase kristallisierte sofort durch. Nach Umkristallisieren erhielten wir 20 vom Schmp. 67°.

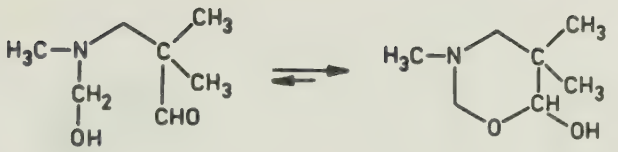
FM	Rohbase aus einem Ansatz nach Mannich / Wieder	Dimerer Aminoaldehyd (8)	neues Produkt (20)
	RF 0,75	RF 0,75	
			RF 0,71
I	RF 0,56		
			RF 0,14
	RF 0,10		
	RF 0,83	RF 0,85	
			RF 0,73
IV	RF 0,62		
			RF 0,49
	RF 0,20		

Das Dünnschichtchromatogramm auf neutralem Al_2O_3 zeigte, daß es sich weder um den dimeren Aminoaldehyd 8, noch um eine der drei Substanzen aus der nach Mannich und Wieder hergestellten Rohbase handelt.



A B

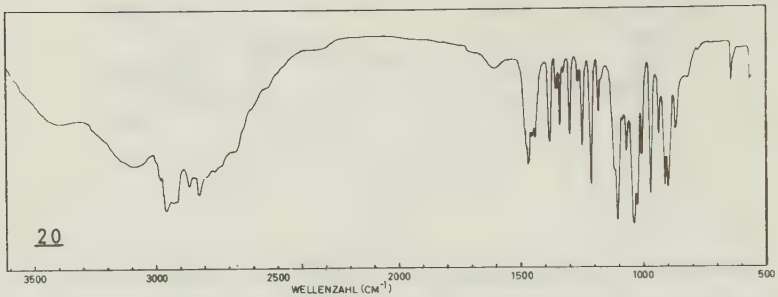
Die Elementaranalyse von 20 ergab die Zusammensetzung $(C_7H_{15}NO_2)_n$. Da das Massenspektrum einen Mol.-Peak bei 145 $\frac{m}{e}$ aufwies, mußte die Summenformel $C_7H_{15}NO_2$ lauten. Es war auffällig, daß sich die Zusammensetzung von der des monomeren Aminoaldehyds lediglich durch ein Mehr von CH_2O unterschied. Es konnte sich demnach um ein Carbinolamin B des Aminoaldehyds A handeln.



B 20 C

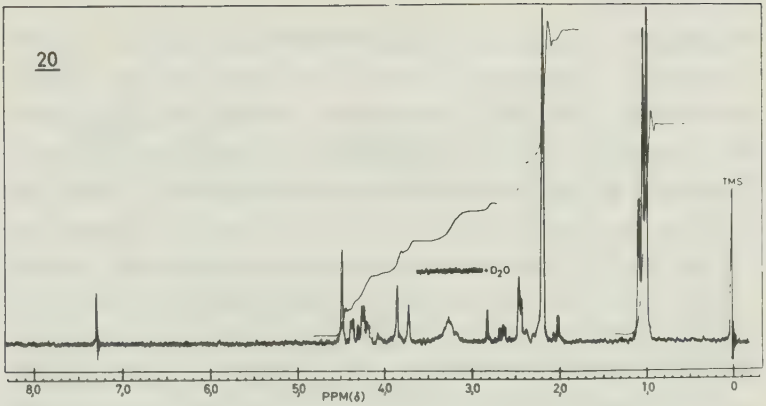
Das Fehlen der Carbonylbande im IR-Spektrum in KBr legte die Vermutung nahe, daß das intermediär entstandene Carbinolamin B unter Bildung eines cyclischen Halbacetals C, einen Ringschluß eingegangen war. 20 sollte demnach die Struktur eines 6-Hydroxy-3.5.5.-trimethyl-tetrahydro-1.3.-oxazins zukommen.

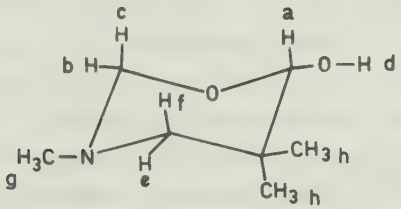
Die Tatsache, daß das DC der Reinsubstanz 2 Flecke zeigte, ließ sich durch die Annahme erklären, daß in Lösung ein Gleichgewicht zwischen den Strukturen B und C vorliegt. Tatsächlich zeigte ein IR-Spektrum von 20 in Chloroform bei 1715 cm^{-1} eine Carbonylbande. Die geringe Intensität dieser Bande deutet darauf hin, daß das Gleichgewicht zwar vorhanden ist, jedoch weitgehend auf der Seite der cyclischen Struktur C liegt.



Das IR-Spektrum von 20 in KBr zeigt eine starke, breite Bande im Bereich 3400 - 3000 cm^{-1}. Eine Differenzierung zwischen OH- oder NH- Valenzschwingungen ist nicht ohne weiteres möglich, zumal eine schwache Bande bei 1620 cm^{-1} darauf hinweist, daß ein Teil der Absorption im Bereich 3400 - 3000 cm^{-1} durch Kristallwasser (KBr) hervorgerufen sein muß. Das in Chloroform aufgenommene Spektrum weist eine scharfe Bande bei 3690 cm^{-1} auf. Diese ist einer freien OH- Valenzschwingung zuzuordnen. Im Bereich der CH-Streckschwingungen weisen die Banden bei 2820 cm^{-1} und 2755 cm^{-1} auf die Strukturelemente $N-CH_3$ und $N-CH_2$ hin.

Bei 1385 und 1355 cm^{-1} tritt eine Doppelbande auf, welche der $C(CH_3)_2$ Gruppe zuzuordnen ist und in Chloroform besonders deutlich bei 1380 und 1355 cm^{-1} erscheint. Die starken Banden bei 1105 und 1035 cm^{-1} können als Hinweis auf die C-O-C und N-C-O Strukturelemente gelten.



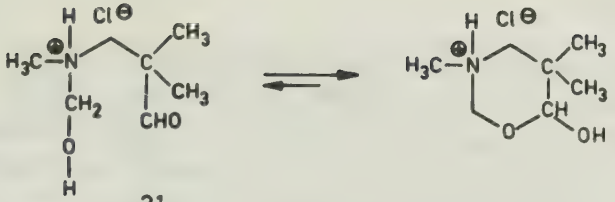


Proton	δ [ppm]	Kopplung [Hz]	relative Intensität
a	4,48	-	1
b	4,30	J_{gem} 8, J_w 1,5	1
c	3,78	J_{gem} 8	1
d	3,27	-	1
e	2,54	J_{gem} 11, J_w 1,5	1
f	2,11	J_{gem} 11	1
g	2,19	-	3
h	1,01	2 Hz Aufspaltung	6

NMR-Spektrum:

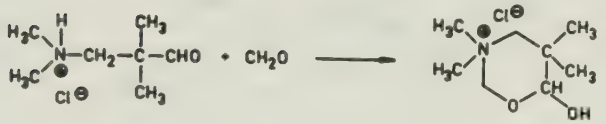
Das Singulett bei 4,48 ppm entspricht dem Proton c, da es die größte chemische Verschiebung aufweist. Den Protonen b und c ist das AB-System mit den beiden Dubletts bei 4,30 und 3,78 ppm zuzuordnen. Diese Zuordnung erfolgt ebenfalls auf Grund der chemischen Verschiebung. Die Zusammengehörigkeit beider Dubletts sowie das Vorliegen einer cyclischen Form beweist die geminale Kopplung von 8,0 Hz. Bei 2,54 ppm erscheint das Dublett des Protons e, welches sich mit Hilfe einer mit dem Proton b gemeinsamen long range Kopplung nach dem W-Mechanismus von 1,5 Hz identifizieren läßt. Die Protonen g treten bei 2,19 ppm als Singulett auf. Die Intensität dieses Signals entspricht etwa 3,5 Protonen, es ist also einem weiteren Signal überlagert. Dabei handelt es sich um die innere Linie des Dubletts von Proton f. Ein Signal bei 2,02 ppm, welches zusammen mit dem Signal bei 2,19 ppm die Intensität 4 hat, liegt genau im Abstand von 11,0 Hz neben dem überlagerten Signal. Dies ist die im Signal des Protons e enthaltene geminale Kopplung, welche auch im Signal von Proton f enthalten sein muß, da beide ein AB-System bilden. Bei 1,01 ppm treten die Protonen h als Dublett auf. Ob die geringe Aufspaltung von 2,0 HZ, verursacht durch Nichtäquivalenz der beiden Methylgruppen, durch äquatoriale und axiale Lage, oder durch die Nachbarschaft eines chiralen Zentrums hervorgerufen wird, ist für den Strukturbeweis nicht erheblich. Beides beweist einen Ringschluß. Proton d erscheint bei 3,27 ppm als breites Singulett. Diese Zuordnung läßt sich durch D_2O-Austausch beweisen.

Außer den diskutierten Signalen enthält das Spektrum einige weitere von geringer Intensität. Da die verwendete Substanz verbrennungsrein war, müssen diese Signale durch das im Gleichgewicht vorliegende nichtcyclische Carbinolamin bedingt sein. Das erwartete Aldehyd-Proton kann unter diesen zusätzlichen Signalen nicht beobachtet werden, obwohl es auf Grund des IR-Spektrums erwartet werden könnte. Die Intensität dieses Signals ist offenbar so gering, daß es im Grundrauschen verschwindet. Das Gleichgewicht liegt demnach weitgehend auf der Seite der cyclischen Form.



21

Das Hydrochlorid von 20 ließ sich direkt aus dem Ansatz kristallisieren. Sein IR-Spektrum in KBr zeigt ebenfalls keine Carbonylbande. Das in D_2O aufgenommene NMR-Spektrum beweist, daß auch hier in Lösung ein Gleichgewicht vorliegt.



Nach Abschluß unserer Arbeiten beschrieben Taylor, Mc Laughlin und Mach [11] die Umsetzung von 2,2-Dimethyl-3-dimethylaminopropionaldehydhydrochlorid mit Formaldehyd in wässriger Lösung. Es entsteht ein sehr ähnliches, stabiles Produkt, welches im IR-Spektrum in KBr keine Carbonylbande zeigt, während in Lösung ein Gleichgewicht vorliegt. Dieser Befund stimmt mit unserem Ergebnis gut überein.

2) Anwendung der Methode auf die Kondensation von:

Butylaminhydrochlorid, Dodecylaminhydrochlorid, Octadecylaminhydrochlorid

Nach der für Methylaminhydrochlorid erarbeiteten Methode kondensierten wir die genannten Hydrochloride mit Formaldehyd und Isobutyraldehyd zu den entsprechenden 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyltetrahydro-1.3-oxazin-hydrochloriden. Diese wurden in allen Fällen als solche isoliert, da die Basen Öle waren. Die Ansätze mit Dodecylaminhydrochlorid und Octadecylaminhydrochlorid wurden wegen der besseren Löslichkeit in Isopropanol ausgeführt. Die entstandenen Produkte waren sehr schwer aufzuarbeiten (Tab. 8).

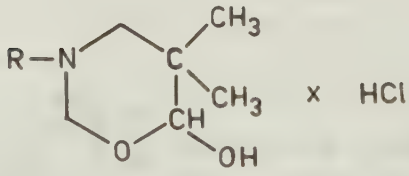
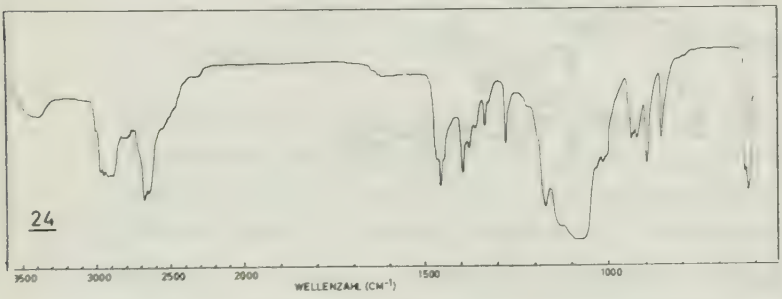


Tabelle 8

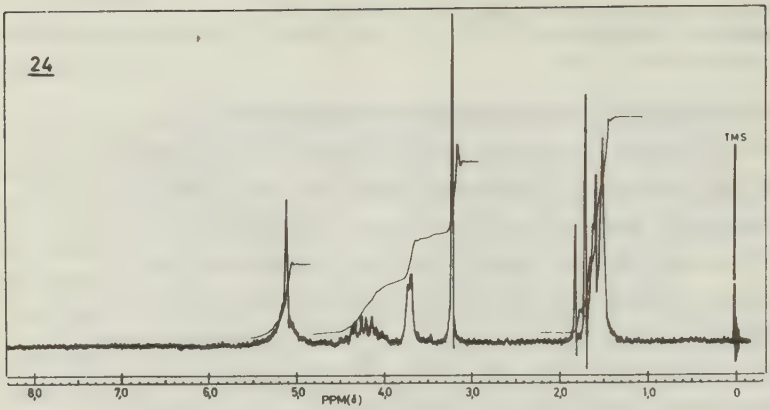
Hydrochloride	R	Schmelzpunkt	RF (FM II) Kieselgel	Ausbeute in %
21	CH_3	165 - 166°	0,53 (0,11)	83
10	n-C_4H_9	140°	0,71 (0,32)	92
22	n-$C_{12}H_{25}$	106°	0,73 (0,38)	58
23	n-$C_{18}H_{37}$	133 - 135°	0,73 (0,41)	97

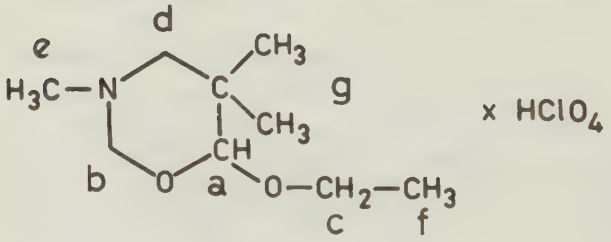
IX Derivate der 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazine

Da die Elementaranalysen der meisten 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazine weder als Basen noch als Hydrochloride voll befriedigten, versuchten wir sie als Perchlorate zu charakterisieren. Lediglich aus 6-Hydroxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin (20) war jedoch ein gut kristallisierendes Perchlorat 24 zu erhalten. Die Elementaranalyse stimmte nicht mit der erwarteten Zusammensetzung überein, sondern ergab die Summenformel $C_9H_{20}NO_2\rceil ClO_4$. Da wir das Perchlorat in Äthanol dargestellt hatten, lag es nahe, eine Acetalbildung zum Perchlorat des 6-Äthoxy-3.5.5-timethyl-tetrahydro-1.3-oxazins anzunehmen.



Das IR-Spektrum von 24 in KBr ist dem von 21 sehr ähnlich, jedoch fehlt die Bande der OH-Valenzschwingung bei 3250 cm^{-1}, was die vermutete Vollacetalstruktur stützt.



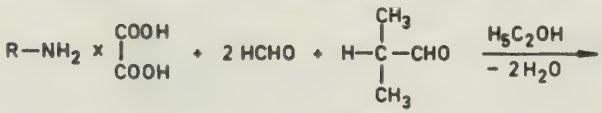


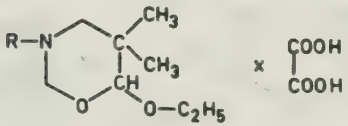
NMR-Spektrum von 24 (D_2O), δ Skala

Die Protonen a und b erscheinen bei 5,11 ppm als komplexes Signal, welches sich wegen teilweiser Überlagerung mit dem HOD-Signal bei 5,07 ppm nicht auflösen läßt. Bei 1,70 ppm treten die Protonen f erwartungsgemäß als Triplett mit einer Kopplung von 7,0 Hz auf. Das Signal der Protonen c befindet sich bei 4,20 ppm. Es ist ein Multiplett aus 8 Linien, welches mit Hilfe der Kopplung von 7,0 Hz in zwei gegeneinander um 3,0 Hz verschobene Quartetts aufgelöst werden kann. Die Methylgruppen g sind wie die Protonen c nichtäquivalent. Ihre Signale befinden sich bei 1,50 und 1,58 ppm. Als Grund für diesen

Effekt kommen das benachbarte chirale Zentrum, Stereoisomere sowie sterische Hinderung in Betracht. Die Protonen e treten bei 3,22 ppm als Singulett, die Protonen d bei 3,70 ppm als AB-System mit einer geminalen Kopplung von 13 Hz auf.

1) Hydrogenoxalate





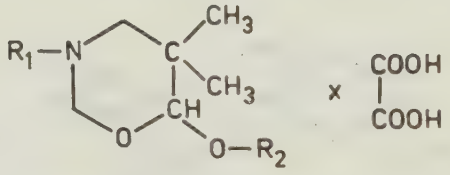
Die Umsetzung der jeweiligen Basen mit Oxalsäure in Äthanol ergab in allen Fällen gut kristallisierende Substanzen. Auch hierbei zeigte es sich, daß durch Acetalisierung die Hydrogenoxalate der jeweiligen 6-Äthoxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazine entstanden waren.

Die gleichen Verbindungen erhielten wir direkt durch Umsetzung der Ausgangsamine als Hydrogenoxalate mit Formaldehyd und Isobutyraldehyd im Verhältnis 1 : 2,2 : 3 in Äthanol.

Um besser interpretierbare NMR-Spektren zu erhalten und um die Reaktion weiter abzusichern, wurde das 6-Hydroxy-3.5.5-trimethyltetrahydro-1.3-oxazin (20) auch in Methanol und Isopropanol mit Oxalsäure umgesetzt. Wir erhielten die erwarteten Vollacetale. Diese ließen sich auch aus Methylaminhydrogenoxalat direkt darstellen, jedoch waren die erhaltenen Produkte verhältnismäßig schwer zu reinigen.

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die dargestellten Hydrogenoxalate.

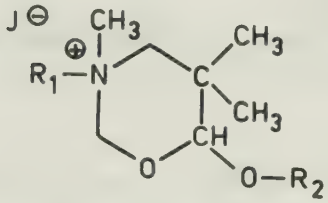
Tabelle 9



Hydrogen-oxalat	R_1	R_2	Schmelzpunkt	Ausbeute in %
25	CH_3	CH_3	144 - 145°	81 direkt
26	CH_3	C_2H_5	147 - 149°	74 direkt
27	CH_3	iso-C_3H_7	142 - 146°	67 aus Base
28	n-C_4H_9	C_2H_5	141 - 143°	75 direkt
29	n-$C_{12}H_{25}$	C_2H_5	141 - 142°	64 direkt
30	n-$C_{18}H_{37}$	C_2H_5	137°	85 direkt

Die aus den Hydrogenoxalaten gewonnenen Basen, welche wir zur Erhärtung der Strukturen untersuchen wollten, waren stets mit Aminoaldehyd verunreinigt und auch durch mehrfache Destillation nicht befriedigend zu reinigen. Deshalb wurden sie als Methojodide charakterisiert (vgl. Tab. 10).

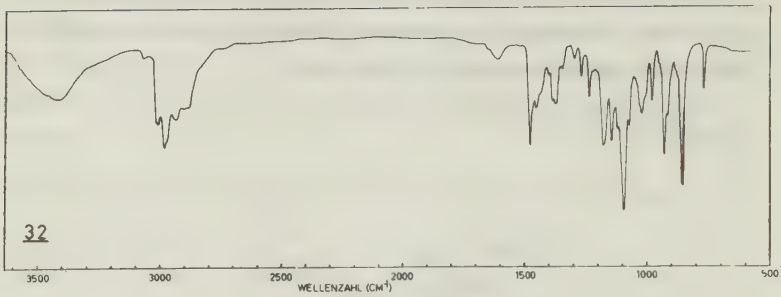
Tabelle 10



Methojodid	R_1	R_2	Schmelzpunkt	Ausbeute in %
31	CH_3	CH_3	224 - 225°	73
32	CH_3	C_2H_5	226 - 227°	76
33	CH_3	iso-C_3H_7	223 - 224°	83
34	n-C_4H_9	C_2H_5	154 - 155°	- x1)
35	n-$C_{12}H_{25}$	C_2H_5	195 - 196°	- x1)
36	n-$C_{18}H_{37}$	C_2H_5	-	- x2)

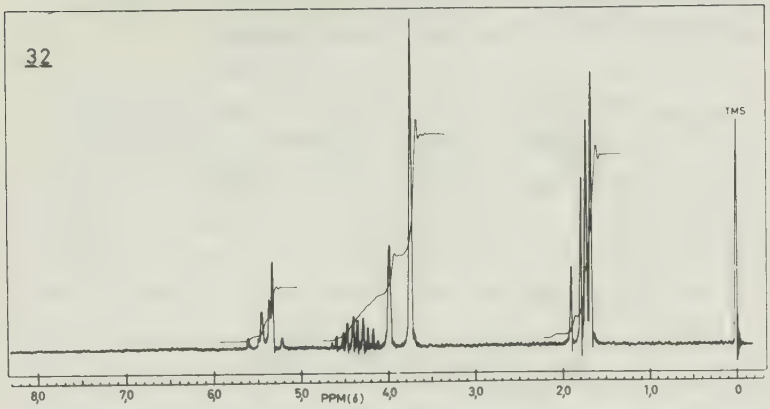
x1) Bei diesen Ansätzen wurde ein großer Teil der eingesetzten Base unverbraucht zurückgewonnen. Deshalb wurde auf eine Ermittlung der Ausbeute verzichtet.

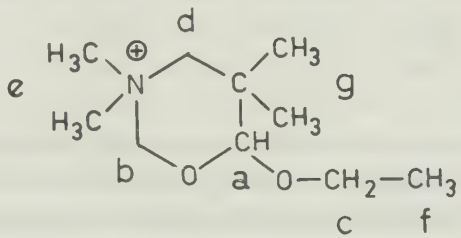
x2) Die Reaktion verlief derart langsam, daß das Methojodid nicht in ausreichender Menge isoliert werden konnte.



IR-Spektrum von 32 in KBr

Ähnlich wie beim 6-Hydroxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid (21) zeigt das Fehlen einer Carbonylbande, daß keine freie Aldehydgruppe, also wahrscheinlich ein geschlossener Ring vorliegt.





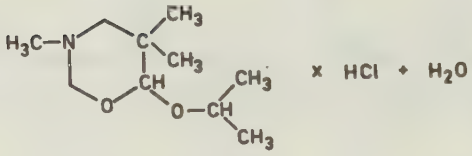
NMR-Spektrum:

Dieses Spektrum in D_2O ist dem von 24 sehr ähnlich. Die Protonen b ergaben infolge einer geminalen Kopplung von 9,0 Hz ein AB-System, wobei die inneren Linien bei δ 5,45 und 5,37 ppm liegen. Das Proton a verursacht ein Singulett bei δ 5,33 ppm. Durch den Einfluß des benachbarten chiralen Zentrums ist das Signal der Protonen c kompliziert. Diesen Protonen ist das Signal zwischen δ 4,63 und 4,11 ppm zuzuordnen, ein Multiplett mit 10 Linien und der Bandbreite 31,5 Hz. Das Signal der Protonen d tritt bei δ 3,98 ppm als Singulett auf. Für die Signale der Protonen e, f und g besteht völlige Analogie zu 24.

Dieses Spektrum bestätigt die Struktur von 32 einwandfrei.

2) Allgemeine Methode zur Darstellung der 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochloride

21



37

Einige Ansätze zur Darstellung der 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochloride waren in Isopropanol ausgeführt worden. Wir untersuchten deshalb am Beispiel des 6-Hydroxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorids, ob sich dieses mit Isopropanol unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion umsetzt. Tatsächlich erhielten wir durch Kochen in Isopropanol das entsprechende Vollacetal. Aus diesem wurde das Methojodid dargestellt, welches mit 33 identisch war.

Da 1.3-Tetrahydrooxazine sehr häufig leicht von Säuren zersetzt werden [12], waren unsere Ergebnisse überraschend. Sie erklären jedoch sehr gut das fast völlige Versagen der Methode von Becker, Eckrig, Fanghänel und Rommel [10] zur Darstellung sekundärer Mannichprodukte (vgl. Tab. 6), denn beim Einsatz von Aminhydrogenoxalaten bilden sich besonders leicht 6-Alkoxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazine (vgl. S. 35). Auch die Schwierigkeiten, die sich bei Versuchen, die Mannich-Reaktion in Isopropanol durchzuführen, ergaben, wurden nun verständlich (vgl. Tab. 6).

Wir beabsichtigten, die 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazine zur Darstellung der gewünschten Aminoaldehyde heranzuziehen. Es wurde deshalb notwendig, eine allgemeine Methode zur Darstellung größerer Mengen besonders reiner Produkte zu erarbeiten. Dabei schieden alle Alkohole als Lösungsmittel von vornherein aus. Die Umsetzung von Dodecylaminhydrochlorid und Octadecylaminhydrochlorid in Wasser gelang überraschend gut. Offenbar sind die Reaktionsprodukte wesentlich besser wasserlöslich als die eingesetzten Aminhydrochloride. Die Ausbeuten sind bei dieser Methode geringfügig niedriger als bei der bisher benutzten (Dodecylamin 72,5 % statt 77 %, Octadecylamin 72 % statt 97 %). Die Ansätze lassen sich jedoch wesentlich leichter aufarbeiten und ergeben zuverlässiger, letztlich auch mehr dc-reine Substanz als die Ansätze in Isopropanol. Die Ausbeuten beziehen sich auf feste Rohprodukte. Diese mußten bisher recht häufig, nach der neuen Methode aber meist nur einmal umkristallisiert werden.

3) Beurteilung der Umsetzungen mit Hydrochloriden primärer Amine

Die Strukturen der Kondensationsprodukte aus Hydrochloriden primärer Amine, Formaldehyd und Isobutyraldehyd im Verhältnis 1 : 2,2 : 3 wurden bewiesen. Die Untersuchung der über die Hydrogenoxalate hergestellten Methojodide zeigte eindeutig, daß es sich um Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivate handelt.

Das 6-Hydroxy-3-butyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid (10) war bereits bei dem Modellversuch mit Butylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Isobutyraldehyd im Verhältnis 1 : 1,5 : 1,5 aufgetreten. Hieraus folgt, daß die Reaktion unabhängig von den eingesetzten Mol.-Verhältnissen stets eine starke Tendenz zur Bildung von Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivaten aufweist.

Der Vergleich des 6-Hydroxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazins (20) mit einer aus einem Ansatz nach Mannich und Wieder gewonnenen Rohbase zeigte allerdings, daß die Verhältnisse hier nicht ganz so einfach sind. Die Rohbase enthielt dem DC zufolge 20 nicht, stattdessen ein noch nicht identifiziertes Hauptprodukt.

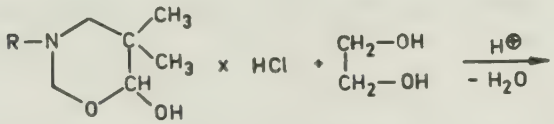
Die bisherigen qualitativen und quantitativen Untersuchungen der Ansätze analog Mannich und Wieder ergaben, daß das Ausgangsamin nur sehr unvollständig umgesetzt wurde, was ebenfalls die Vermutung stützt, daß gebildetes Aminoaldehydhydrochlorid sofort mit Formaldehyd zum Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivat weiterreagiert.

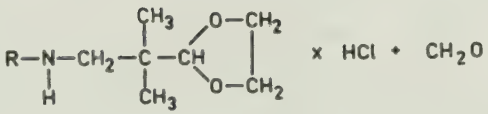
Daher schien es rationell, bei der Darstellung der Aminoaldehyde den Umweg über Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivate in Kauf zu nehmen. Eine möglichst vollständige Umsetzung des Ausgangsamins schien uns wesentlich, um Trennprobleme möglichst zu vermeiden.

X Allgemeine Methoden zur Darstellung der 2,2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyd-hydrochloride

1) Umacetalisierung und Böhme-Spaltung der Tetrahydro-1,3-oxazin-Derivate

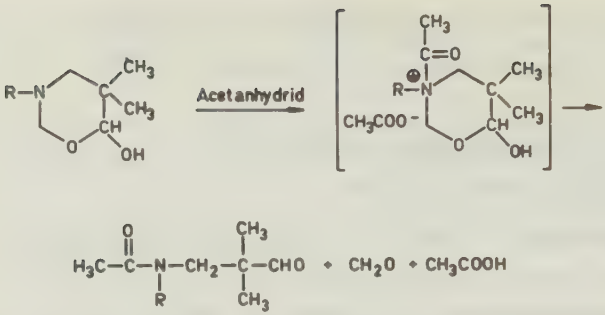
Mannich und Wieder [5] haben den 2,2-Dimethyl-3-methylamino-propionaldehyd über sein Diäthylacetal gereinigt, das sie durch Kochen des rohen Kondensationsprodukts mit äthanolischer Salzsäure gewannen. Nach unseren Erfahrungen (vgl. Kap. IX) läßt sich diese Methode auf unser Problem nicht übertragen.



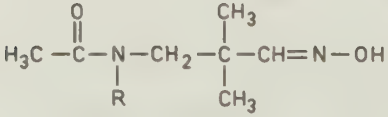


$R = CH_3$ oder C_4H_9

Wir versuchten jedoch mit den 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochloriden (10 und 21) eine Umacetalisierung mit Äthylenglycol. Die Umsetzung von 21 gelang. Das Hydrochlorid des Acetals 38 ließ sich jedoch schlecht und beim entsprechenden Butylderivat 10 überhaupt nicht aus dem Ansatz kristallisieren. Deshalb schien diese Methode ungeeignet, da bei Ansätzen mit Dodecylamin und Octadecylamin wegen zu geringer Flüchtigkeit der Substanzen keine Destillation möglich war. Ziel mußte es daher sein, eine Methode zu finden, bei der alle Substanzen durch Umkristallisation zu reinigen waren.



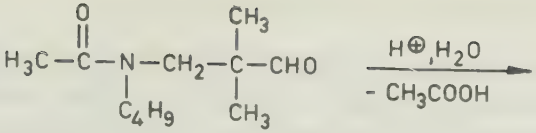
In der Annahme, daß alle N-Acetylderivate der 2,2-Dimethylalkylaminopropionaldehyde Festsubstanzen sein könnten, versuchten wir das Problem durch Böhme-Spaltung mit Acetanhydrid zu lösen.



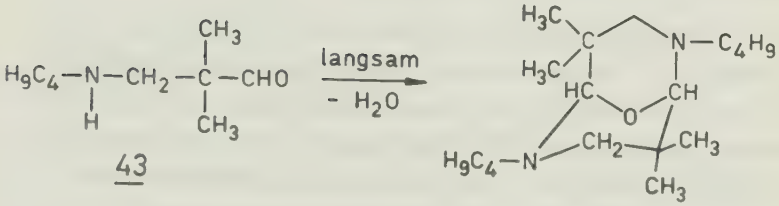
40 : R = CH_3 , aus Substanz 20 via 39

42 : R = C_4H_9 , aus Substanz 10 via 41

Die Spaltung von 20 gelang gut, das N-Acetylderivat des Aminoaldehyds 39 war fest und ließ sich durch Umkristallisieren reinigen. Dagegen erwies sich das N-Acetylderivat 41, welches aus der Base von 10 gewonnen wurde, als Öl und mußte durch Destillation gereinigt werden. Beide Substanzen wurden als Oxime charakterisiert.



41



43

9

Die Verseifung von 41 ergab in mäßiger Ausbeute den Aminoaldehyd 43. Das IR-Spektrum der frisch destillierten flüssigen Base wies bei 1720 cm^{-1} die Keto-Carbonylbande auf. Nach einigen Tagen begann jedoch die Base durchzukristallisieren, zeigte dann im IR keine Carbonylbande mehr und war identisch mit dem dimeren Aminoaldehyd 9. Damit erwies sich, daß die 2,2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyde zwar kurze Zeit beständig sind, jedoch kaum als solche in reiner Form zu erhalten sind. Es wurde deshalb im Folgenden stets darauf hingearbeitet, entweder die monomeren Aminoaldehyde als Salze zu isolieren, oder deren Basen als stabiles dimeres Kondensationsprodukt zu erhalten.

Versuche, dieses Verfahren auf die Darstellung des Dodecylaminderivats 46 zu übertragen, verliefen erfolglos. Die Reaktionsprodukte der Böhme-Spaltung ließen sich weder kristallisieren noch destillieren. Auch Versuche, das rohe Reaktionsprodukt gleich weiter zu verarbeiten, verliefen erfolglos, da sich die Reaktionsprodukte nicht reinigen ließen.

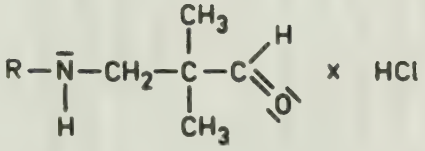
2) Abtrennung des Formaldehyds als Aminal

Die Darstellung der 2,2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyd-hydrochloride aus 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochloriden gelang schließlich mit Hilfe von Wanzlicks Reagens [13], Dianilinoäthan, das mit Aldehyden in Methanol relativ schwerlösliche Aminale liefert.

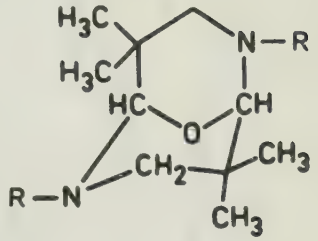
In einem Vorversuch sollte 6-Hydroxy-3-butyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid (10) zum Aminal des Aminoaldehydhydrochlorids 11 und Formaldehydaminal zerlegt werden. Wenige Augenblicke nach dem Vereinigen der methanolischen Lösungen von 1 Mol 10 und 2 Mol Dianilinoäthan trat tatsächlich Kristallisation ein. Das Kristallisat bestand jedoch ausschließlich aus Formaldehydaminal und auch in den Mutterlaugen wurde nur dieses gefunden. Der Rückstand der Mutterlaugen ergab schließlich 2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd-hydrochlorid, identisch mit 11. Da das Hydrochlorid des Aminoaldehyds nicht als Aminal, sondern frei gefunden wurde, setzten wir in einem zweiten Versuch 10 in Methanol mit 1 Mol Dianilinoäthan um. Das 1.3-Oxazin-Derivat wurde wiederum glatt zerlegt, indem Formaldehydaminal fast sofort kristallisierte. Die Aufarbeitung ergab auch hier nur Formaldehydaminal und schließlich aus dem Rückstand der Mutterlaugen das Aminoaldehyd-hydrochlorid 11. Tabelle 11 gibt einen Überblick über alle nach dieser Methode hergestellten Aminoaldehyd-hydrochloride sowie die daraus gewonnenen dimeren Basen.

Tabelle 11

2,2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyd-hydrochloride

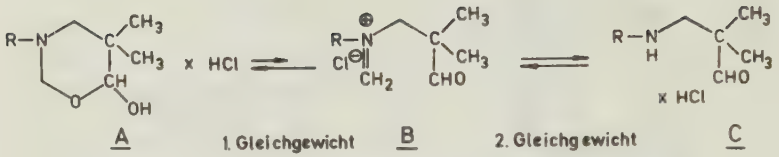


dimere Aminoaldehydbase

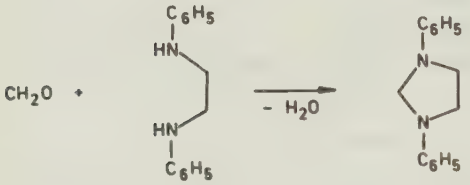


R	Substanz Nr.	Ausbeute	Fp	Ausbeute an Formaldehydaminal	Substanz Nr.	Ausbeute	Fp
- CH_3	-	-	-		8	98 %	67 - 68°
- $n C_4H_9$	11	75 %	171/172°	92 %	9	92 %	58 - 59°
- $n C_{12}H_{25}$	44	58 %	133°	60 %	46	100 %	61 - 62°
- $n C_{18}H_{37}$	45	93 %	159/160°	41 % + 47 % Dianilinoäthan	47	100 %	-

Schema 1



A 1. Gleichgewicht B 2. Gleichgewicht C



aus 2. Gleichgewicht

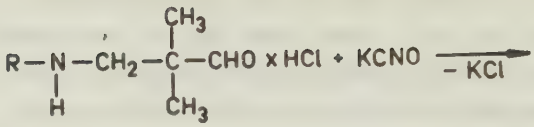
Das Resultat der Umsetzung stellt sich so dar, wie wenn freier Formaldehyd mit Dianilinoäthan zu einem Aminal umgesetzt wird. Dem entspricht ein Reaktionsablauf nach Schema 1: Die Tetrahydro-1. 3-oxazin-hydrochlorid-Derivate A befinden sich in Lösung in einem Gleichgewicht mit dem ringoffenen Carbinolamin B, dieses steht wiederum im Gleichgewicht mit dem freien Aminoaldehydhydrochlorid C und Formaldehyd. Letzterer kann nun glatt mit Dianilinoäthan zum Aminal reagieren.

Zweifellos liegt das doppelte Gleichgewicht weitgehend auf der Seite des Tetrahydrooxazins, aber eine geringe Formaldehydkonzentration kann zur Aminalbildung ausreichen, zumal der verbrauchte Formaldehyd ständig aus dem Gleichgewicht nachgeliefert wird.

Überraschend war allerdings, daß unter den Reaktionsbedingungen zwar Formaldehyd ein Aminal liefert, nicht aber die 2,2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyd-hydrochloride reagieren. Die Erklärung hierfür dürfte eine sterische Hinderung der Aminoaldehyd-hydrochloride sein.

3) Derivate der 2,2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyd-hydrochloride

Die dargestellten Aminoaldehyd-hydrochloride waren zum größten Teil amorphe Substanzen. Obwohl sie leicht dc-rein erhalten wurden, gab keine dieser Verbindungen eine befriedigende Elementaranalyse. Auch die Darstellung der dimeren Form der Aminoaldehyd-Base gelang nicht in allen Fällen. Deshalb wurden sämtliche Aminoaldehyd-hydrochloride zur Absicherung der Struktur mit Kaliumcyanat [14] zu 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-hexahydropyrimidonen-(2) umgesetzt. Diese Substanzen waren kristallin und gaben befriedigende analytische Ergebnisse (vgl. Tab. 12).



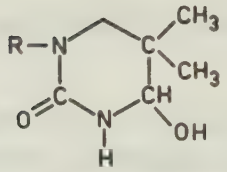
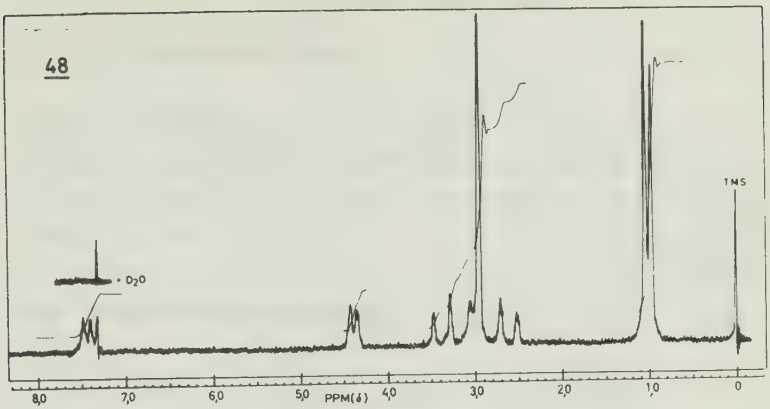
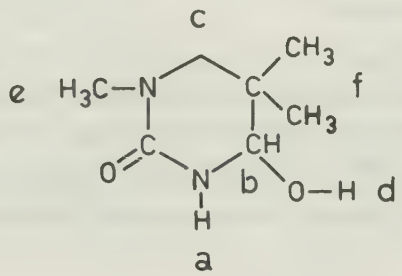


Tabelle 12

R	Substanz	Schmp.	Ausbeute	RF (FM VI)	Carbonyl-bande
CH_3	48	188 - 189°	61 %	0,04	1640 cm^{-1}
n-C_4H_9	49	109 - 111°	91,5 %	0,13	1630 cm^{-1}
n-$C_{12}H_{25}$	50	98 - 99°	100 %	0,19	1625 cm^{-1}
n-$C_{18}H_{37}$	51	98 - 99°	100 %	0,23	1645 cm^{-1}

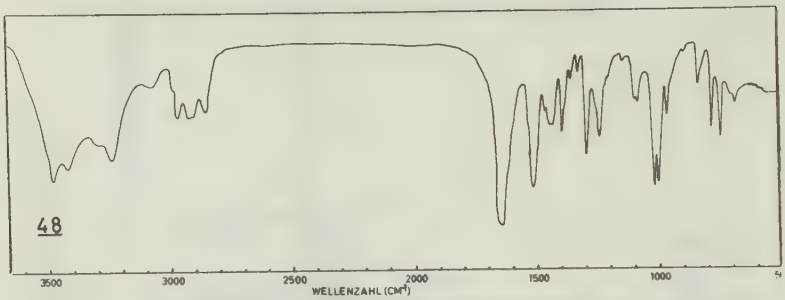
Die Ausbeuten beziehen sich auf die aus wässriger Lösung ausgeschüttelte, nicht umkristallisierte Substanz.





NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Die Signale der Protonen a und b erscheinen bei tiefstem Feld. Sie sind auf Grund ihrer chemischen Verschiebung von δ 7,43 [14] und 4,38 ppm und der gemeinsamen Kopplung von 4 Hz leicht zu identifizieren. Das Dublett bei δ 7,43 ppm ist durch D_2O-Zusatz zu löschen, wobei sich das Dublett bei δ 4,38 zum Singulett vereinfacht. Ein Singulett bei δ 3,04 ppm ist durch D_2O-Zusatz ebenfalls austauschbar. Es ist demnach das Signal des Proton d. Bei δ 3,37 und 2,60 ppm erscheint ein AM-System aus zwei Dubletts mit einer geminalen Kopplung von 11,5 Hz. Diese Signale sind den Protonen c zuzuordnen. Zwischen diesen Dubletts befindet sich bei δ 2,94 ppm das Singulett der Protonen e. Den Protonen f sind die Signale bei δ 1,04 und 0,98 ppm zuzuordnen.



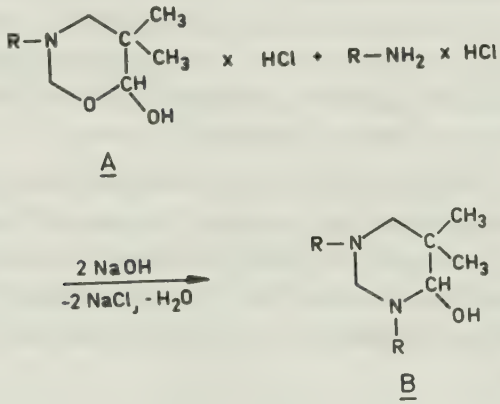
IR-Spektrum in KBr:

Die diversen Banden im Bereich von 3500 - 3000 cm^{-1} sind OH- und NH-Valenzschwingungen zuzuordnen und durch Bildung verschiedener Wasserstoffbrücken zu erklären. Die Carbonylbande bei 1640 cm^{-1} ist für einen Sechsring-Harnstoff typisch.

IR- und NMR-Spektrum beweisen eindeutig die angegebene Struktur von 48.

XI Untersuchung der Rohbase aus einem Ansatz nach Mannich und Wieder

Bei der DC-Untersuchung einer nicht destillierten Base aus einem Methylamin-Ansatz nach Mannich und Wieder (vgl. Kap. VIII, 1, S. 26) war eine bisher nicht festgestellte Substanz als Hauptprodukt erkannt worden. Außerdem war ein Versuch, den homologen Aminoaldehyd aus Butylaminhydrochlorid analog dieser Methode darzustellen, weitgehend fehlgeschlagen.



A

B

Diese Ergebnisse legten die Vermutung nahe, die Ursache liege in der bei den 2,2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyden beobachteten Tendenz zur Bildung von Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivaten. Traf diese Annahme zu, konnte die Reaktion wie folgt ablaufen: Zunächst reagiert 1 Mol Aminhydrochlorid mit 2 Mol Formaldehyd und 1 Mol Isobutyraldehyd zum Tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid A. Da der gesamte Formaldehyd verbraucht ist, bleibt die Reaktion auf dieser Stufe stehen. Sowohl 1 Mol Aminhydrochlorid als auch Isobutyraldehyd bleiben unverändert. Der überschüssige Isobutyraldehyd wird vor der Aufarbeitung entfernt und spielt weiter

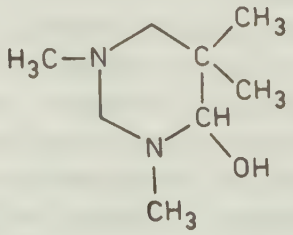
keine Rolle. Das überschüssige Aminhydrochlorid jedoch setzt sich beim Alkalisieren wenigstens teilweise mit dem Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivat A zum Hexahydropyrimidin-Derivat B um.

Der angenommene Reaktionsablauf wird durch folgende Ergebnisse gestützt, die wir bei der Untersuchung der Reaktion im Mol-Verhältnis 1 : 1 : 1 beziehungsweise 1 : 2,2 : 3 erhielten:

1. Die Basen aus Ansätzen mit 1 Mol Formaldehyd ergaben bei der Umsetzung mit Benzoylchlorid immer Gemische aus N-Benzoylderivat des Ausgangsamins und des Aminoaldehyds (vgl. Kap. VI, S. 21). Mit 2 Mol Formaldehyd gelang jedoch stets vollständige Umsetzung des Ausgangsamins. Dieser Gegensatz läßt sich nicht mit Reaktionsträgheit oder geringer Stabilität des Endprodukts, wohl aber mit Mangel an Formaldehyd erklären.

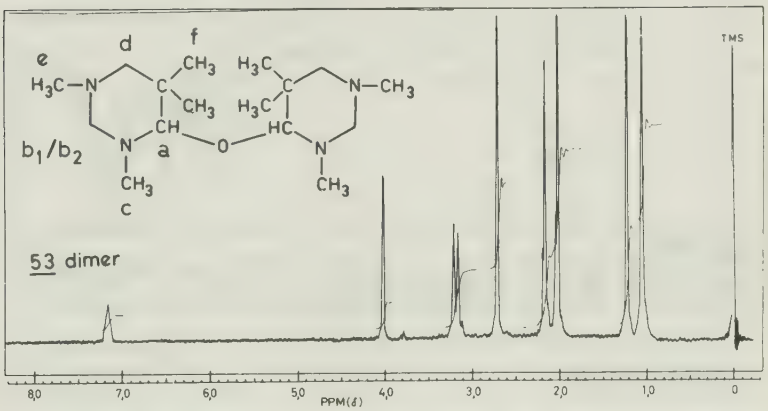
2. Bei den Modellversuchen mit Butylaminhydrochlorid analog Mannich und Wieder war immer das Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivat isoliert worden, jedoch nur einmal in geringer Menge das Aminoaldehyd-hydrochlorid. Demnach war bei dieser Umsetzung das Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivat das primäre Hauptprodukt.

Zur Überprüfung unserer Hypothese stellten wir analog Schöpf und Öchler [15] die Substanz 52 dar.



52

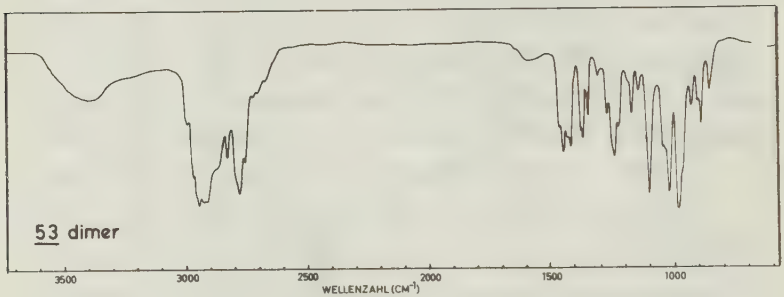
Diese Verbindung veränderte sich jedoch bei der Aufarbeitung ständig und war deshalb schwer rein zu erhalten. Es entstand nebenbei stets ein dimeres Kondensationsprodukt. Derartiges ist von Schneider und Götz [16] sowie weiteren Autoren für andere Carbinolamine beschrieben. Das dimere Kondensationsprodukt 53 ließ sich durch Kochen von 52 in Benzol am Wasserabscheider leicht darstellen. Dadurch wird die Struktur von 52 untermauert.



NMR-Spektrum in Benzol d6:

Das Signal der Protonen a erscheint bei δ 4,04 ppm. Dieses Signal ist von einem zweiten, kleineren Singulett bei δ 3,78 ppm begleitet, welches ihm auf Grund der Integration zugehört. Der gleiche Effekt tritt bei den Signalen der Protonen b und c auf. Da ein Modell von 53 zeigt, daß durch die Substituenten c und f die Rotation um die C-O-Achse behindert wird, kann die unsymmetrische Verdopplung der Signale a, b und c darauf zurückgeführt wer-

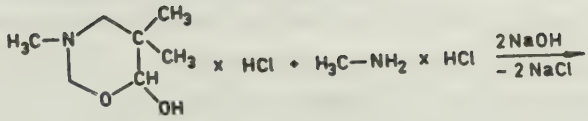
den. Die Protonen $\underline{b}_1$ und $\underline{b}_2$ bilden durch geminale Kopplung von 10 Hz ein AB-System, dessen innere Linien bei δ 3,23 und 3,17 ppm liegen. Durch den erwähnten Effekt tritt zusätzlich eine kleine Bande bei δ 3,15 ppm auf. Den Protonen c ist ein Singulett bei δ 2,71 zuzuordnen, welchem ein zugehöriges, kleineres Signal bei δ 2,61 ppm benachbart ist. Es folgen die Singuletts der Protonen d und e bei δ 2,18 und 2,03 ppm. Bei δ 1,24 und 1,07 ppm liegen zwei Singuletts, die Signale der Protonen f.



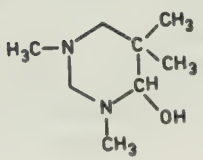
IR-Spektrum in KBr:

Die Bande bei 3500 cm^{-1} wird durch Kristallwasser verursacht. Das beweist die schwache Bande bei 1600 cm^{-1}. Damit fehlen OH- und NH-Valenzschwingungen. Einige vorhandene Schwingungen können bestimmten Strukturen zugeordnet werden, sind aber nicht beweisend:

$N\text{-}CH_3$ und $N\text{-}CH_2$-	2830, 2780, 2755 cm^{-1}
$H_3C\text{-}C\text{-}CH_3$	1370 - 1380 cm^{-1} Doppelbande
O-C-N H	1140 cm^{-1} Dreifachbande

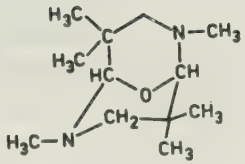


21



52

+



8

Um unsere Hypothese zu überprüfen, setzten wir 21 mit Methylaminhydrochlorid im Verhältnis 1 : 1 um und arbeiteten dieses Gemisch analog Mannich und Wieder auf. Wir erhielten ein Basengemisch IV, dessen Hauptkomponenten die Substanzen 8 und 52 waren.

Der DC-Vergleich ergab folgendes Bild:

Base von Ansatz I nach Mannich und Wieder	dimerer Aminoaldehyd 8	Basengemisch IV	Substanz 52	Substanz 53
0,75	0,75	0,75		
0,56		0,56	0,56	0,56
0,10		0,10		

Schließlich isolierten wir 52 aus einer nach Mannich und Wieder aus Ansatz I hergestellten Rohbase. Das Gleiche gelang mit dem Basengemisch IV. Das DC zeigt, daß die Base aus Ansatz I und das Basengemisch IV gleich zusammengesetzt sind. Beide enthalten neben dem isolierten Hexahydropyrimidin-Derivat 52 den dimeren Aminoaldehyd 8 sowie eine geringfügige weitere Komponente. Damit ist die eingangs aufgestellte Hypothese bestätigt.

XII Untersuchung der Kondensation von freien primären Aminen mit Formaldehyd und Isobutyraldehyd

Die Untersuchung der Ansätze nach Eilar und Moe hatte ergeben, daß diese nicht die gewünschte Aminoaldehyde liefern. Der Grund für das Versagen der Reaktion war meist, daß nicht in homogener Lösung gearbeitet wurde. Da nunmehr umfangreiches Vergleichsmaterial vorlag, war es möglich, die Kondensation freier primärer Amine mit Formaldehyd und Isobutyraldehyd genauer zu untersuchen. Um eindeutige Ergebnisse zu erzielen, arbeiteten wir stets in homogener Lösung.

1) Kondensation mit 2 Mol Formaldehyd

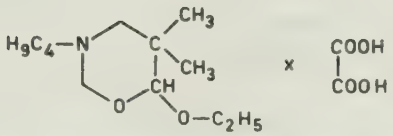
Zunächst führten wir zwei Modellversuche mit Butylamin durch:

Ansatz V:

1 Mol Butylamin, 2,4 Mol Formaldehyd und 1,5 Mol Isobutyraldehyd

Ansatz VI:

1 Mol Butylamin, 2,2 Mol Formaldehyd und 3 Mol Isobutyraldehyd



28

Beide Ansätze ergaben in guter Ausbeute eine ölige Base, aus welcher sich mit Oxalsäure in Äthanol ebenfalls in guter Ausbeute das uns bereits bekannte Hydrogenoxalat 28 darstellen ließ (vgl. Tab. 9).

Analog dem Ansatz V wurden Methylamin, Dodecylamin und Octadecylamin umgesetzt. Wir erhielten wie erwartet die in Kapital IX, 1 beschriebenen Hydrogenoxalate 26 (Methylamin), 29 (Dodecylamin) und 30 (Octadecylamin).

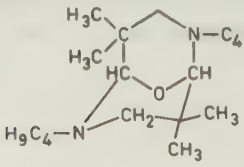
2) Kondensation mit 1 Mol Formaldehyd

Es war anzunehmen, daß auch mit 1 Mol Formaldehyd sämtliche primären aliphatischen Amine von Methylamin bis Octadecylamin gleich reagieren würden. Wir begannen unsere Untersuchungen mit Methylamin, da hier ein bekanntes kristallines Produkt zu erwarten war. Das DC der Rohbase (Ansatz VII) entsprach fast völlig dem des Basengemischs IV (vgl. S. 57), bestehend aus 52 und dimerem 2,2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd (8). 52 ließ sich, allerdings in geringer Ausbeute, aus Ansatz VII isolieren.

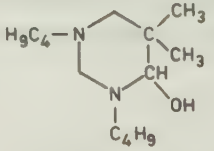
Die Umsetzung von Butylamin ergab ein Öl (Ansatz VIII), welches ausschließlich dünnschichtchromatografisch untersucht wurde:

1.3.5-Tributyl-hexahydro-s-triazin (54)	Ansatz VIII	dimerer 2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd (9)
	RF 0,77	RF 0,77
RF 0,73	RF 0,61	
	RF 0,48	

Wir schlossen auf Grund dieser DC-Untersuchung, daß es sich bei Ansatz VIII im wesentlichen um ein Gemisch aus Aminoaldehyd 9 und Hexahydropyrimidin-Derivat handelt, wie bei Ansatz VII.

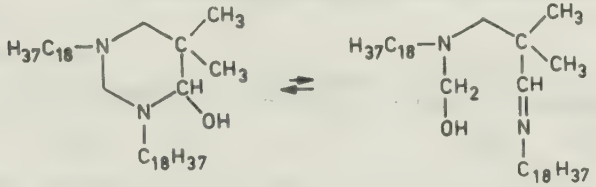


9



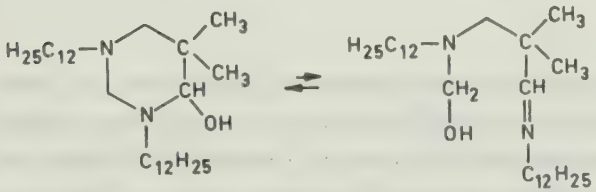
1,3-Dibutyl-6-hydroxy-5,5-dimethyl-hexahydropyrimidin

Wir beendeten diese Untersuchungen mit der Umsetzung von Octadecylamin. Dieser Ansatz lieferte in guter Ausbeute die kristalline Substanz 55. Das NMR-Spektrum dieser Substanz war so unübersichtlich, daß es zur Festlegung der Struktur der Substanz nicht dienlich war. Auf Grund der Synthese, Elementaranalyse und Mol-Gew.-Bestimmung war jedoch eine Struktur analog 52 sehr wahrscheinlich. Eine IR-Bande bei 1665 cm^{-1} (KBr) zeigte aber, daß die Substanz wenigstens teilweise in einem Gleichgewicht vorliegt.



55

Dasselbe gilt analog für die aus dem Dodecylaminansatz nach Eilar und Moe isolierte Substanz, die mit 4 identisch ist (vgl. Kap. III, S. 8). Diese Substanz liegt demnach in einem Gleichgewicht von 4 c und 4 a vor.



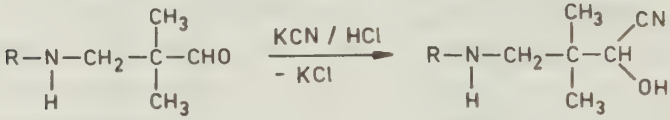
c 4 a

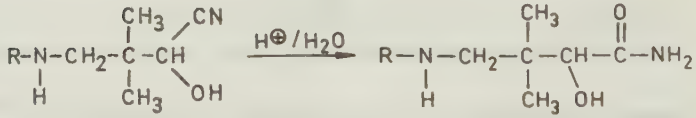
3) Derivate der Kondensationsprodukte aus freien Aminen

a) Umsetzung mit Kaliumcyanid

Die Kondensationsprodukte mit 1 oder 2 Mol Formaldehyd fielen stets als Öle an. Während die Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivate als Hydrogenoxalate leicht charakterisiert werden konnten, fehlten für die Gemische aus Umsetzungen mit 1 Mol Formaldehyd noch geeignete Derivate, die auch die Unterscheidung und Trennung der vier in Frage kommenden Substanzklassen ermöglichten.

α)

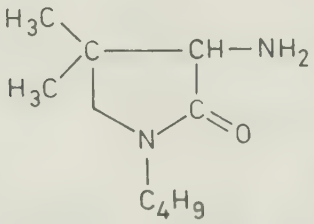




β)

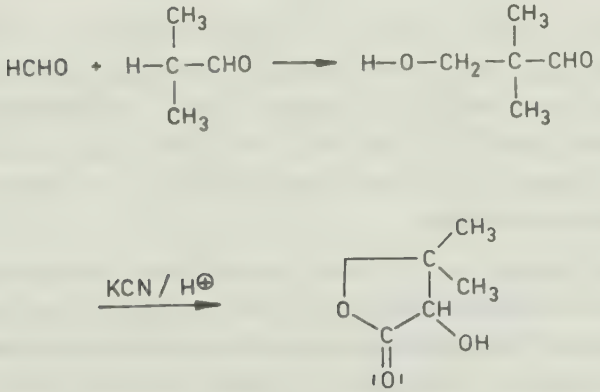
HCN setzt sich leicht mit Aldehyden zu Cyanhydrinen um, bildet andererseits auch leicht Mannichbasen und schien daher geeignet, die gewünschten Derivate zu liefern. Gegebenenfalls sollten sich diese Cyanhydrine beziehungsweise Mannichbasen zu Säureamiden verseifen lassen, die sich wegen ihrer Stabilität besonders als Derivate eignen.

Modellversuche mit N-Butylsubstanzen ergaben überraschend bei allen Ansätzen mit 1 oder 2 Mol Kaliumcyanid letztlich das gleiche Produkt: 1-Butyl-3-amino-4.4-dimethyl-pyrrolidon-(2) (56).

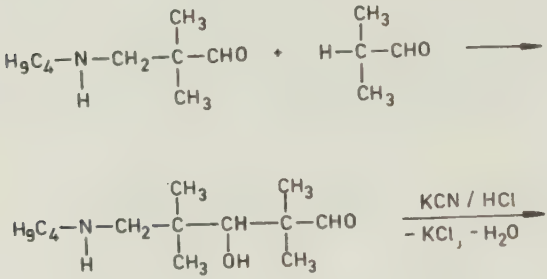


56

Daneben entstand meist eine größere Menge Neutralsubstanz, besonders wenn rohe Basen nach Abschnitt 1) oder 2) mit Kaliumcyanid umgesetzt wurden. Eine dieser Neutralsubstanzen ergab nach Umsetzung mit Hydroxylamin mit $FeCl_3$ die für Hydroxamsäuren typische Rotfärbung. Demnach war möglicherweise ein Bestandteil dieser Neutralsubstanz Pantolacton.



Die Bildung von Pantolacton ist wahrscheinlich, da bei der Mannich-Reaktion nebenbei aus Formaldehyd und Isobutyraldehyd 2,2-Dimethyl-3-hydroxypropionaldehyd gebildet werden kann. Daraus entsteht im sauren mit Kaliumcyanid bekanntlich leicht Pantolacton.



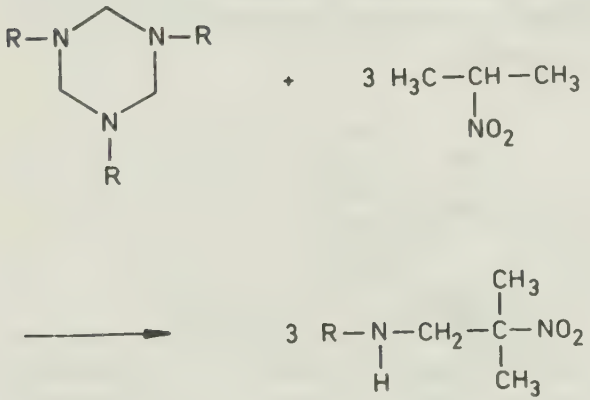
57

Die Rohbase aus einem Ansatz im Verhältnis 1 Butylamin, 1 Formaldehyd und 1,5 Isobutyraldehyd wurde mit Natriumsulfit und Kaliumcyanid umgesetzt. Das einzige kristalline Produkt, welches dieser Ansatz liefert, war eine geringe Menge von 57, einem cyclischen Cyanhydrin eines Aldols aus Isobutyraldehyd und 2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd.

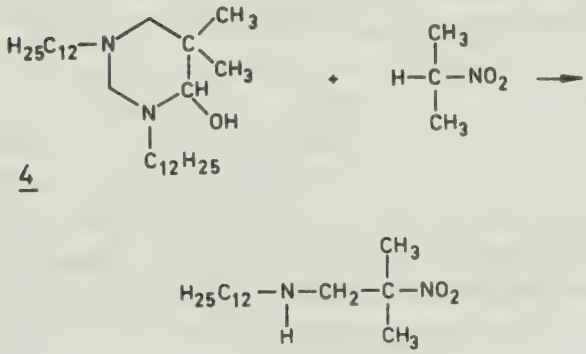
Obwohl das Ergebnis der Umsetzung mit Kaliumcyanid nicht den Erwartungen entsprach, brachte es doch Hinweise auf Nebenreaktionen. Die gefundenen Nebenprodukte zeigen, welche Schwierigkeiten der im Prinzip nützliche Überschuß an CH-acider Komponente durch eine unerwünschte Aldolreaktion bei dieser Art der Mannich-Reaktion hervorrufen kann.

b) Umsetzung mit Phthalimid, Isatin, 2-Nitropropan

Versuche,mit Isatin und Phthalimid Derivate zu erhalten, scheiterten, wir erhielten stets die unveränderten Ausgangssubstanzen zurück.



Durch Umsetzung mit 2-Nitropropan geeignete Derivate zu erhalten, war nur teilweise möglich. Die Umsetzung der Triazine gelang leicht.

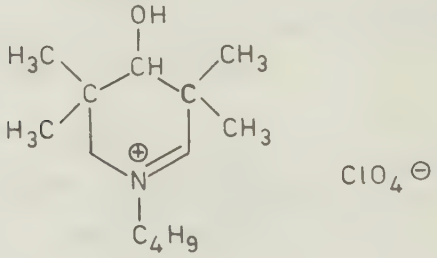


4

60

Alle anderen Umsetzungen mit 2-Nitropropan brachten jedoch lediglich Teilerfolge. Ein typisches Beispiel ist die Umsetzung von 4 mit 2-Nitropropan in Äthanol. Diese lieferte, in geringer Menge, die bereits aus der Umsetzung des 1.3.5-Tridodecyl-hexahydro-s-triazins mit 2-Nitropropan bekannte Substanz 60.

Die Umsetzung bewies damit lediglich die bereits bekannte Tatsache, daß die Substanz 4 Formaldehyd und Ausgangsamin in leicht abspaltbarer Form enthält.

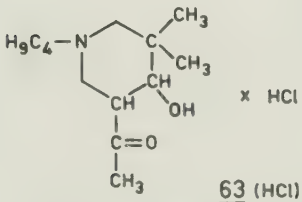


62

Ein anderes Beispiel ist die Umsetzung einer Rohbase aus Butylamin, Formaldehyd und Isobutyraldehyd im Mol Verhältnis 1 : 1 : 1,5 (Ansatz XIV). Überraschend zeigte diese Base aus Ansatz XIV im DC die gleichen RF-Werte wie das Produkt ihrer Umsetzung mit 2-Nitropropan. Das bei dieser Umsetzung entstandene Gemisch ließ sich durch Destillation nicht trennen. Eine Substanz ließ sich aber so weit anreichern, daß es gelang, sie als Perchlorat zu isolieren. Diese Substanz 62 wurde mit Kaliumcyanid in die uns bereits bekannte Verbindung 57 überführt. Es war also nur gelungen, ein Nebenprodukt der Mannich-Reaktion zu fassen. Daher war auch die Umsetzung mit 2-Nitropropan ungeeignet, Basengemische aus einer Mannich-Reaktion über Derivate zu trennen.

XIII Nebenreaktionen

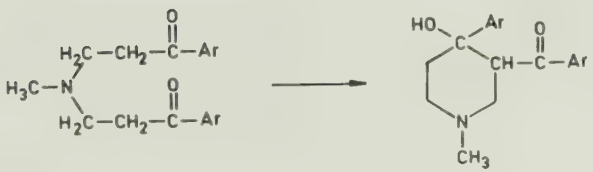
1) Kondensation der 1,3-Oxazin-Derivate mit Aceton



63 (HCl)

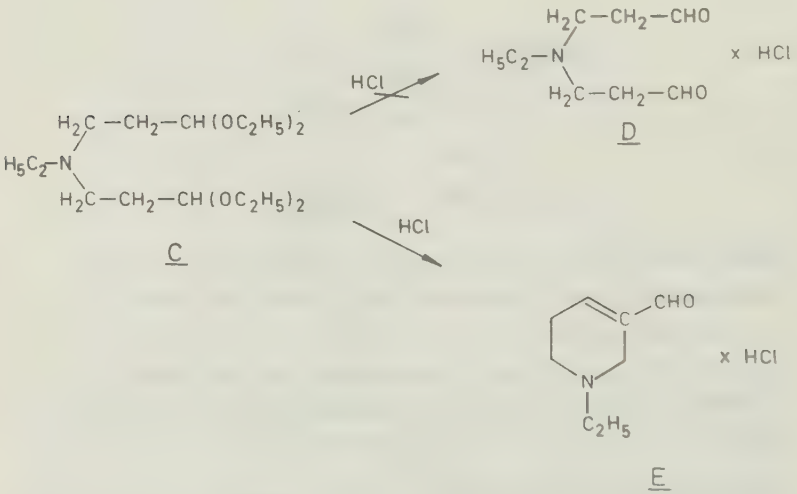
Beim Aufarbeiten eines Ansatzes von 10 fiel nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton ein Nebenprodukt durch seinen höheren Schmelzpunkt auf. Es war dies ein Kondensationsprodukt der Substanz mit Aceton. Diese Nebenreaktion ließ sich durch Zusatz von Phosphorsäure leicht zu einer vollständigen Umsetzung ausbauen.

Derartige Ringschlüsse sind schon früher gelegentlich beobachtet worden.

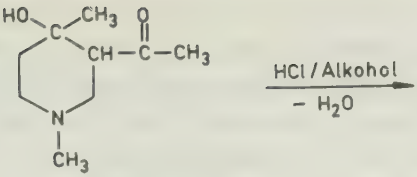


A B

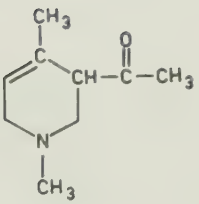
Besonders Plati und Wenner [17] behandeln diese Reaktion eingehend und diskutieren eine Reihe früherer Arbeiten, welche ein durch Ringschluß von 2,2-Bis-[phenylacylomethyl]-methylamin A entstandenes Piperidin-Derivat B beschreiben. Durch eigene zusätzliche Untersuchungen konnten sie nachweisen, daß die Substanz B nicht bereits bei der Mannich-Reaktion entsteht, wie frühere Autoren angenommen hatten, sondern vielmehr aus dem Mannich-Produkt A bei Alkalibehandlung.



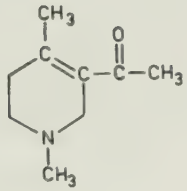
Wohl, Hertzberg und Losanitsch [6] fanden allerdings, daß ein solcher Ringschluß auch unter Mannich-Reaktion vergleichbaren Bedingungen möglich ist. Diese Autoren wollten den Äthylaminopropionaldehyd D durch Verseifen des Diäthylacetals C darstellen. Statt dessen erhielten sie direkt aus dem Ansatz das Hydrochlorid des 1-Äthyl-Δ3-tetrahydropyridinaldehyds-(3) E.



F



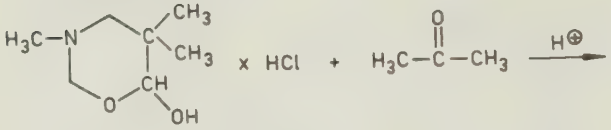
oder



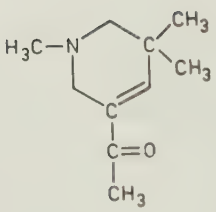
G H

Mannich und Ball [18] fanden bei einem derartigen Ringschluß die theoretisch zu erwartenden zwei Stereoisomere des 4-Hydroxy-3-acetyl-1.4-dimethylpiperidins F. Sie erhielten die Isomere in einem beträchtlich schwankenden Mengenverhältnis, wie sie ausdrücklich betonen. Beide Isomere ließen sich ohne Schwierigkeit zum gleichen Tetrahydropyridin dehydratisieren, die Autoren konnten aber keine Entscheidung zwischen den möglichen Strukturen G und H treffen. Sie untersuchten auch nicht, ob der Ringschluß bereits bei der Mannich-Reaktion eintritt, oder erst beim Aufarbeiten mittels Alkali.

Mannich und Buchholzer [19] schließlich berichten über die Synthese von 1.3.3-Trimethyl-5-acetyl-1.2.3.6-tetrahydropyridin aus 2,2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd-hydrochlorid, Formaldehyd und Aceton in salzsaurer Lösung. Zwischenprodukte der Reaktion beschrieben sie nicht. Es lag daher nahe, die nicht dehydratisierte Base mit der uns bekannten Methode darzustellen.

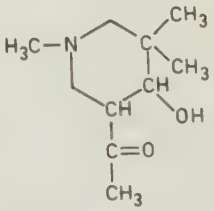


21



67

+



64

Wir setzten 21 analog 10 mit Aceton unter Zusatz von Phosphorsäure um. Tatsächlich erhielten wir neben dem von Mannich und Buchholzer beschriebenen dehydratisierten Produkt 67 die Substanz 64.

Bei Variation der Versuchsbedingungen wurde eine weitere Substanz 65, das Isomere der Substanz 64, gefunden. Insgesamt wurden aus derartigen Ansätzen folgende Substanzen isoliert:

Isomer I (64)	Isomerengemisch 1 : 1 (66)	Isomer II (65)
Hydrochlorid:	Perchlorat:	Hydrochlorid:
Schmp. 255 - 257°	Schmp. 174 - 176°	Schmp. 257°
Base:		Base:
Schmp. 64°		Schmp. 82°

Dehydratisierte Base (67):
charakterisiert als Perchlorat und Oxim 68.

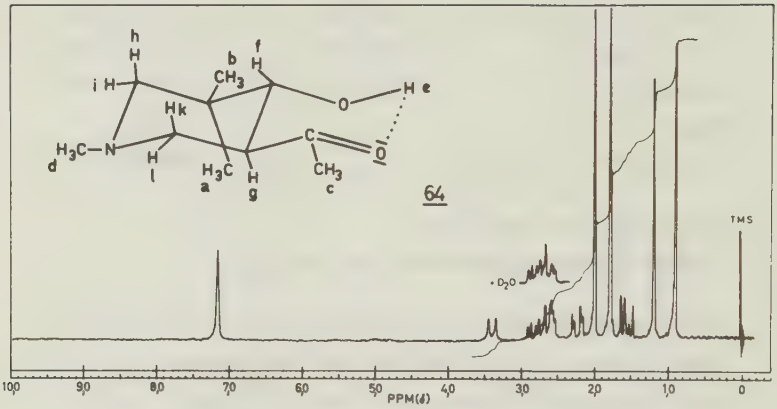
Eine Umsetzung von 21 mit Aceton in Eisessig ohne Zusatz von Phosphorsäure brachte überraschend ein Basengemisch aus Isomer II (65) und dehydratisierter Base 67, etwa im Verhältnis 1 : 1. Das Isomer I wurde in diesem Ansatz nicht gefunden.

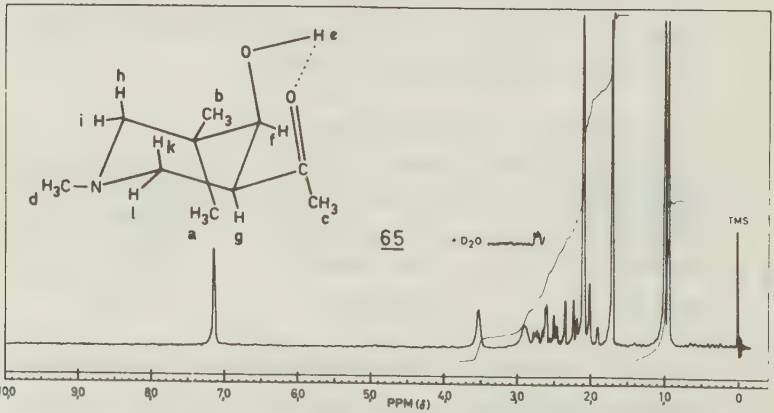
Durch DC-Untersuchungen stellten wir fest, daß es sich bei 64 und 65 tatsächlich um Reinsubstanzen handelt. Außerdem zeigte es sich, daß Lösungen beider Substanzen nach wenigen Tagen ein 1 : 1 Gemisch der beiden Isomere enthielt.

IR-Spektroskopie der Basen in KBr:

Isomer I (64)		Isomer II (65)
Schmp. 64°		Schmp. 82°
3150 cm^{-1}	O-H Bande	3380 cm^{-1}
1695 cm^{-1}	C=O Bande	1670 cm^{-1}

Aus den IR-Spektren der beiden Substanzen geht eindeutig hervor, daß beide Basen nicht dehydratisiert sind. Die unterschiedliche Lage der Carbonylbanden beider Isomere liefert ein zusätzliches Reinheitskriterium.


h
H
b
CH3
f
H
i H
H e
O
Hk
H3C—N
d
H
l
H3C
a
H
g
C
O
CH3
c
64
TMS
+D2O
10,0
9,0
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
0
PPM(δ)


O
H e
h
H
b
CH3
O
i H
f
H
Hk
C
d H3C—N
H
l
H3C
a
H
g
CH3
c
65
+D2O
TMS
10,0
9,0
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
0
PPM(δ)

100 MHz NMR-Spektrum von 64 in Benzol d6, δ -Skala:

Die Substanz enthält 4 Methylgruppen, welche sich leicht zuordnen lassen, in der Reihenfolge von hohem zu tiefem Feld: a C-CH_3 axial, b C-CH_3 äquatorial, c O=C-CH_3, d N-CH_3. Dem entsprechenden 4 Singuletts mit der relativen Intensität 3 bei: a 0,89, b 1,18, c 1,77, d 1,99. Das Signal der O-H Gruppe e findet sich bei 2,57 einem Multiplett überlagert und kann mit D_2O ausgetauscht werden. Das der O-H Gruppe benachbarte Proton f ergibt ein Dublett bei 3,38 mit der relativen Intensität 1. Die große Kopplung von 10,0 Hz zeigt, daß dieses Proton f mit dem benachbarten Proton g in transplanarer Stellung steht. Damit ist die Stellung der O-H Gruppe und der Acylgruppe festgelegt: Beide Gruppen stehen in der sterisch günstigen äquatorialen Stellung.

Für die Protonen h und i ist ein AB-System mit einer großen geminalen Kopplung zu erwarten. Die inneren Linien dieses AB-Systems liegen bei 1,58 (h) und 2,16 (i). Die geminale Kopplung ist 12,0 Hz. Das Dublett von i bei 2,16 enthält zusätzlich eine long range Kopplung von 2,0 Hz. Ein Triplett mit 12,0 Hz Kopplung bei 1,62 ist Proton k zuzuordnen. Die Form dieses Signals legt die Stellung der Protonen g und k zueinander fest: Nur wenn diese transplanar zueinander stehen, kann die vicinale Kopplung die Größe der geminalen von 12,0 Hz erreichen, so daß zwei dicht benachbarte Dubletts zu einem scheinbaren Triplett zusammenfallen.

Die Signale der Protonen g und l lassen sich mit Hilfe zweier Kopplungen identifizieren, welche das Signal des Proton l enthalten muß: 1. Die geminale Kopplung von 12,0 Hz mit Proton k. 2. Die long range Kopplung (W-Mechanismus) von 2,0 Hz mit Proton i.

Bei 2,55 tritt ein aus 2 Dubletts bestehendes Multiplett auf. Die beiden Dubletts zeigen die W-Kopplung 2,0 Hz. Das Multiplett insgesamt enthält die Kopplung 4,0 Hz. Dies muß die e/a Kopp-

lung der Protonen g und l sein. Tatsächlich findet sich bei 2,86 ein Dublett, welches diese Kopplung enthält, also ein Teil des Signals von g ist. Zwischen diesen Signalen befindet sich ein Multiplett, welches die restlichen Teile der Signale von g und l enthält, sich aber nicht weiter auflösen läßt. Durch Zusatz von 15 mg Eufod lassen sich diese Signale jedoch so auseinanderziehen, daß sie einzeln vollständig sichtbar sind. Die Form der einzelnen Signale bestätigt die gegebene Interpretation.

Die Auswertung des NMR-Spektrums von 64 ergab somit, daß es sich um das trans-Isomer handelt.

100 MHz NMR-Spektrum von 65 in Benzol d6, δ -Skala:

Signale der Methylgruppen	Singulett
a	0,95
b	1,00
c	1,71
d	2,09

Proton e (O-H Gruppe): Singulett bei 2,90 (durch D_2O austauschbar)

Proton f: Dublett bei 3,52 (Kopplung g/f 3,0 Hz)

AB-System der Protonen h und i (innere Linien):

h: Dublett mit J_{gem} 11,0 Hz bei 2,01

i: Dublett mit J_{gem} 11,0 Hz bei 2,09

Die Signale i und d sind teilweise überlagert.

Proton k: scheinbares Triplett bei 2,34 mit $J_{gem} = J_{k/g} = 11,0$ Hz

A_2B-System des Protons l (innere Linien):

1. Dublett bei 2,49 mit $J_{l/g}$ 4,0 Hz
   J_{gem} (k-l) 11,0 Hz
2. Dublett bei 2,62 mit $J_{l/g}$ 4,0 Hz

A_2BX-System des Protons g:

1. Multiplett bei 2,64 (überlagert b) $J_{g/l}$ 4,0 Hz, $J_{g/f}$ 3,0 Hz
   Kopplung $J_{g/k}$ 11,0 Hz
2. Multiplett bei 2,74 $J_{g/l}$ 4,0 Hz, $J_{g/f}$ 3,0 Hz

Die Behandlung mit dem Europiumkomplex ermöglicht bei dieser Substanz keine Trennung der überlagerten Signalsysteme. Die Verschiebung bewirkt keine ausreichende Differenzierung. Der Vergleich der Spektren beider Isomere stützt aber die gegebene Interpretation. 65 ist somit das cis-Isomer, bei welchem sich nur noch die Acylgruppe in der sterisch günstigen äquatorialen Lage befindet.

Nachdem wir analog Mannich und Ball [18] beide zu erwartenden Isomere gefunden hatten, untersuchten wir die Reaktion unter folgender Fragestellung:

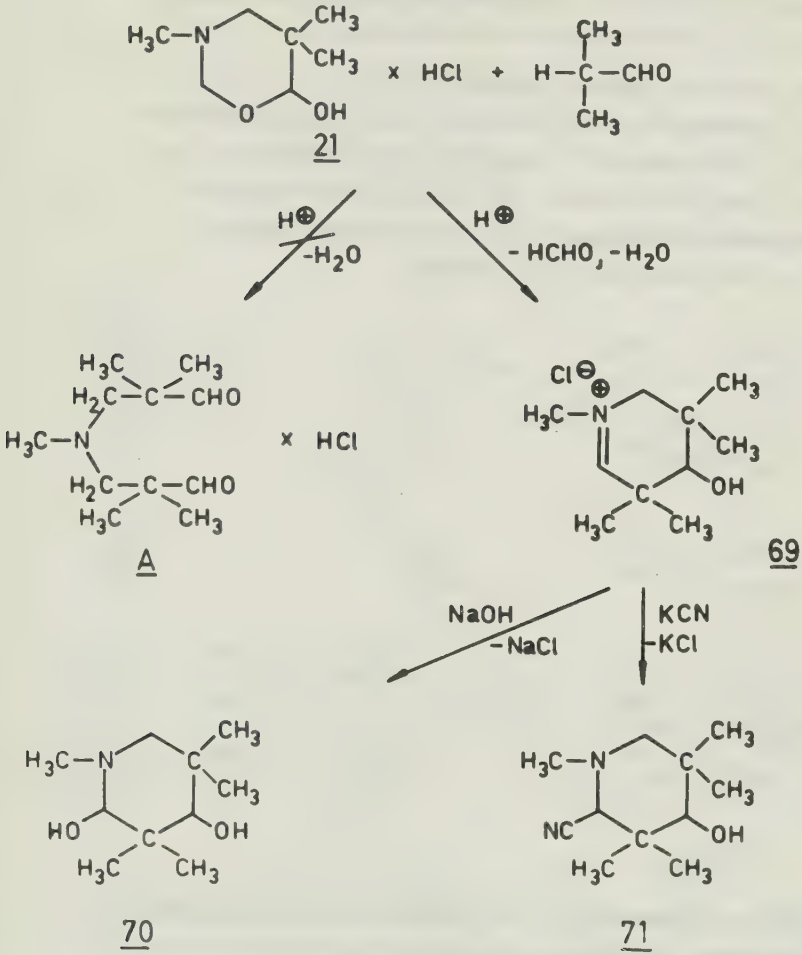
1. Tritt der Ringschluß bereits bei der Mannich-Reaktion ein?
2. Dehydratisiert die Substanz nach dem Ringschluß schon unter diesen Bedingungen?

Zur Klärung dieser Frage setzten wir 21 in wässrigem Aceton unter Zusatz weniger Tropfen conc. Salzsäure um. Nach 4 Std. Kochen unter Rückfluß erhielten wir fast die gesamte eingesetzte Substanz unverändert zurück. Nach 14 Std. war die Umsetzung jedoch vollständig. Wir isolierten das Reaktionsprodukt als Hydrochlorid direkt aus dem Ansatz XVII. Es erwies sich als ein Gemisch der Hydrochloride von 65 und der dehydratisierten Substanz 67. Arbeiteten wir den Ansatz XVII über die Basen auf, blieb das Ergebnis gleich. In keinem Fall fanden wir eine Spur von 64 oder einer Substanz,bei welcher zwar die Mannich-Reaktion, nicht aber der Ringschluß eingetreten war. Sowohl Ringschluß als auch teilweise Dehydratisierung treten also bereits unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion ein.

Der von uns untersuchte Ringschluß hat damit eine ausgesprochene Mittelstellung zwischen den von Plati und Wenner [17] einerseits und Wohl und Losanitsch [6] andererseits beschriebenen.

Besonders bemerkenswert ist, daß ausgerechnet eine Umsetzung in stark saurem Medium eine merkliche Menge des sonst nicht gefundenen trans-Isomers 64 lieferte. Eine Erklärung dafür bietet die günstige Stellung der O-H Gruppe und eines vicinalen Wasserstoffes für eine trans Eliminierung im cis-Isomer 65. Daher wird 65 besonders leicht dehydratisiert, so daß sich bei weitgehender Dehydratisierung das nur in geringer Menge entstandene trans-Isomer 64 anreichert.

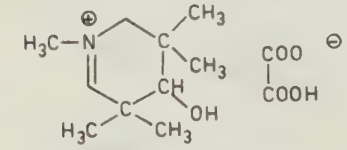
2) Kondensation der Substanz 21 mit Isobutyraldehyd



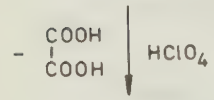
Die Darstellung der tertiären Mannichbase A war uns bisher nicht gelunden. Wir versuchten daher, das Tetrahydrooxazin 21 unter Ringöffnung mit einem weiteren Mol Isobutyraldehyd umzusetzen.

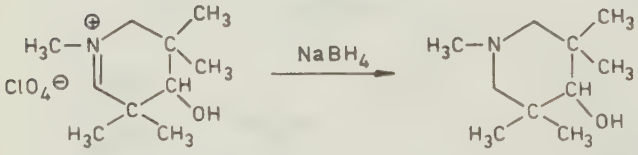
Diese Umsetzung ergab jedoch überraschend das Tetrahydropyridiniumchlorid 69. Die Base 70 dieser Substanz war nicht analysenrein darstellbar. Daher wurde die Struktur von 69 durch Umsetzung mit Kaliumcyanid zum Pseudocyanid 71 gesichert.

Bei dem Versuch, Methylaminhydrogenoxalat wie bei IX, 1, jedoch in Eisessig umzusetzen, um ohne den Umweg über die Tetrahydro-1,3-oxazinderivate zu sekundären Aminoaldehyden zu gelangen, bildete sich das Oxalat der oben beschriebenen Tetrahydropyridiniumverbindung 72. Auch diese Substanz ließ sich leicht in das Pseudocyanid 71 überführen.



72

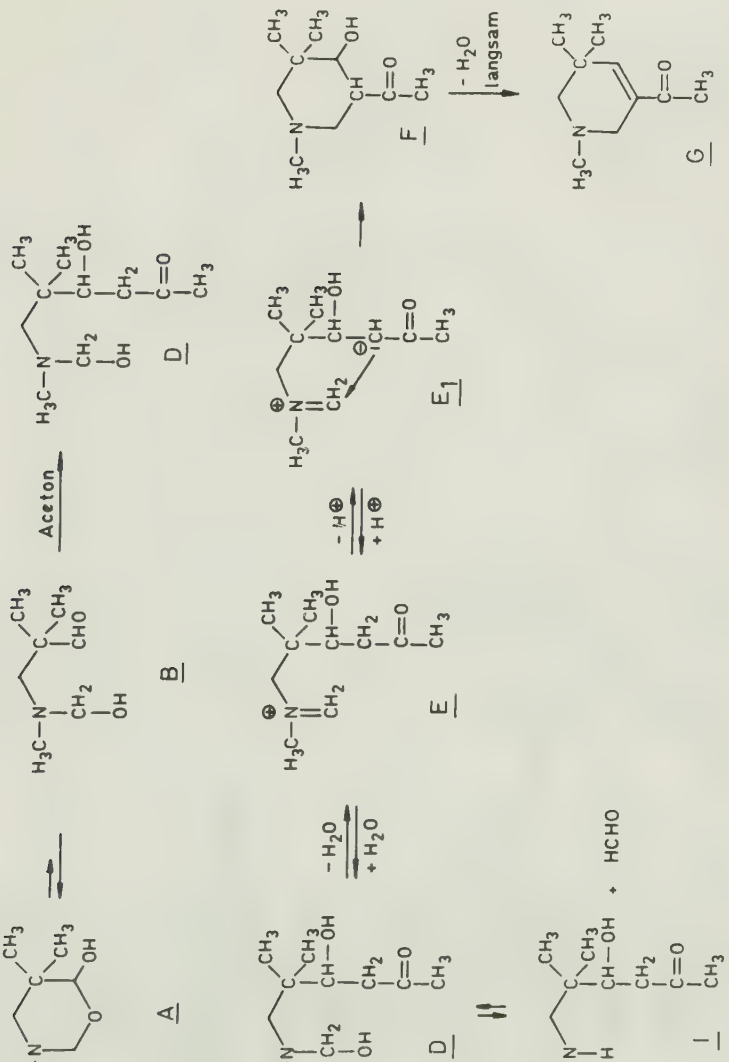




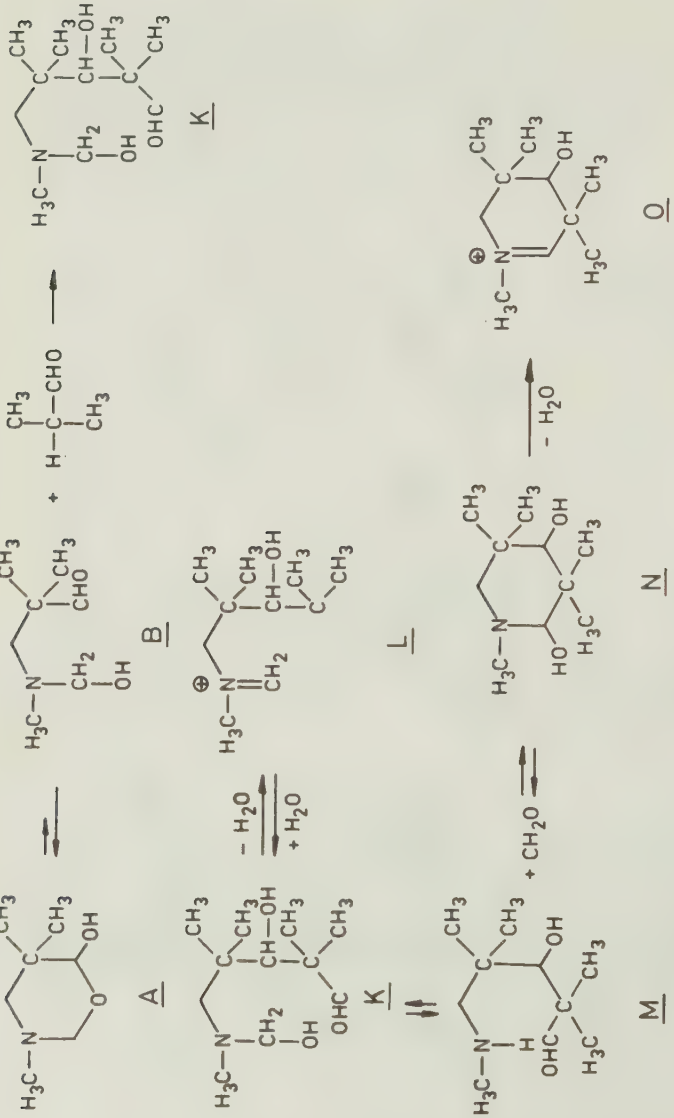
73 74

Zur weiteren Absicherung der Struktur wollten wir die Doppelbindung hydrieren. Wir überführten zunächst das Oxalat 72 in das Perchlorat 73, da sich 72 nicht analysenrein darstellen ließ. Das Perchlorat setzten wir mit Natriumboranat zum Piperidin-Derivat 74 um.

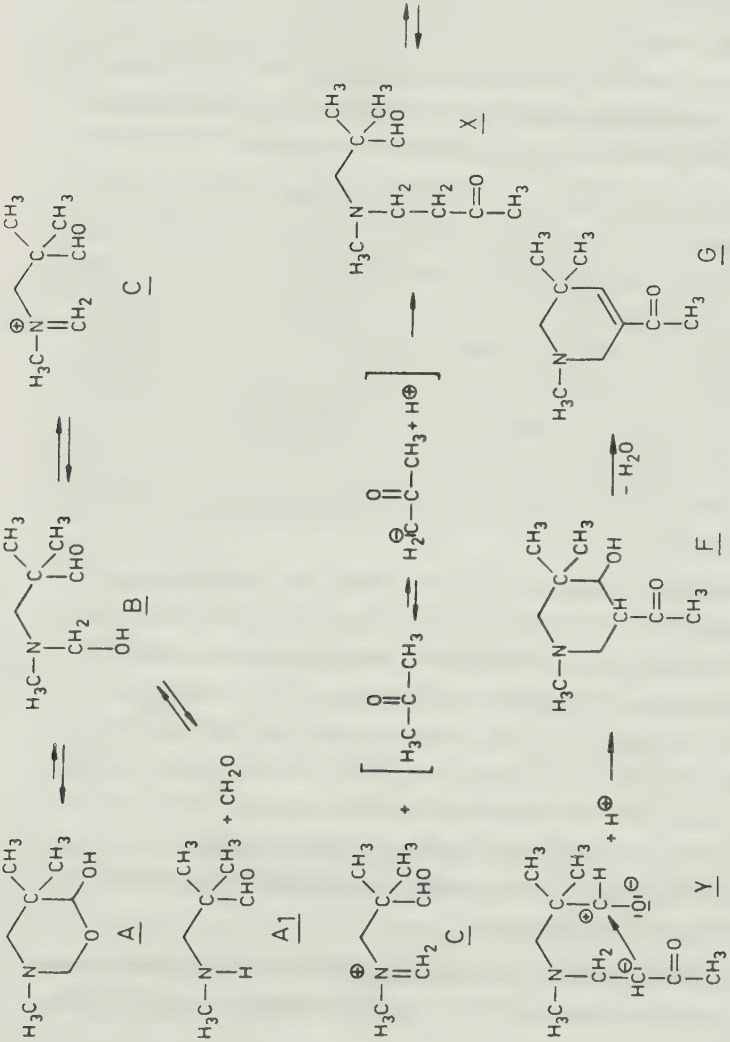
Schema 2: Kondensation 1. 3. -Tetrahydrooxazin mit Aceton
(in salzsaurem Medium)



Schema 3: 1.3-Tetrahydrooxazin mit Isobutyraldehyd
(in salzsaurem Medium)



Schema 4: Zur Reaktion von Mannich und Buchholzer [12]
(in salzsaurem Medium)



3) Mechanismus der Kondensation von Tetrahydro-1.3-oxazinen mit Aceton und Isobutyraldehyd

Die Kondensation von 21 mit Aceton in wässriger Lösung dauert 14 Std., während in Eisessig die gleiche Umsetzung in 4 Std. gelingt. Isobutyraldehyd reagiert in wässriger Lösung nicht, während in Eisessig ebenfalls rasche Umsetzung erfolgt. Diese starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Milieu ist auffällig, denn die Temperaturerhöhung erklärt die starke Beschleunigung der Reaktion in Eisessig nicht ausreichend.

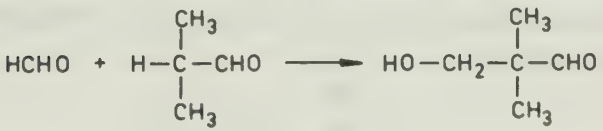
Man kann annehmen, daß in Eisessig das Gleichgewicht zwischen Tetrahydro-1.3-oxazin A und seiner ringoffenen Form B (Schema 2, 3 und 4) zugunsten der ringoffenen Form B verschoben ist. Als Folge davon könnte sich verstärkt das aminomethylierende Agens C bilden (Schema 4) und danach die weitere Reaktion im Sinne einer normalen Mannich-Reaktion mit anschließendem Ringschluß ablaufen (Schema 4). Das Ergebnis der Umsetzung von 21 mit Isobutyraldehyd läßt sich jedoch mit diesem Mechanismus nicht erklären. Statt der gefundenen Verbindung 69, O, müßte die Substanz Z entstanden sein.

Da sowohl die Reaktion mit Aceton wie die mit Isobutyraldehyd in Eisessig gleichermaßen schnell abläuft, in Wasser dagegen die gleichen Schwierigkeiten auftreten, ist anzunehmen, daß beiden Reaktionen ein gemeinsamer Mechanismus zugrunde liegt. Die Substanz O (Schema 3) kann keinesfalls nach dem Mannich-Mechanismus (Schema 4) entstanden sein. Somit kommt dieser Mechanismus, wenn man von der oben genannten Annahme ausgeht, für beide untersuchten Reaktionen nicht in Betracht. Dagegen stimmen die in den Schemata 2 und 3 beschriebenen Mechanismen mit dieser Annahme völlig überein.

Aus spektroskopischen Untersuchungen ist uns bekannt, daß die von uns umgesetzte Substanz 21 in Lösung tatsächlich in dem beschrie-

benen Gleichgewicht mit ihrer offenkettigen Form B vorliegt (Schema 2, 3 und 4). Sicher besteht daneben ein Gleichgewicht zwischen der offenkettigen Form B und einem aminomethylierenden Agens C (Schema 4). Daß letzteres tatsächlich keine Rolle spielt, beweist das Entstehen von Substanz 69, O, anstelle der Substanz Z. Offensichtlich ist die Aldol-Reaktion bevorzugt, so daß die Aminomethylierung dieser nachgeordnet ist.

Aldol-Reaktionen lassen sich durch Basen oder Säuren katalysieren. Besonders Aldol-Reaktionen, die zu einem Ringschluß führen, werden häufig sauer katalysiert [15]. Dies erklärt die große Beschleunigung der Reaktion in Eisessig und stützt die in den Schemata 2 und 3 dargelegten Mechanismen. Für die von uns untersuchten Umsetzungen kann man daher auch die Stufe D (Schema 2) bzw. K (Schema 3) als gesichert betrachten. Alle weiteren Reaktionsschritte ergeben sich dann zwangsläufig aus den Strukturen der gefundenen Endprodukte. Die Stufe L, das aminomethylierende Agens, spielt im Schema 3 keine wesentliche Rolle. Sie wurde jedoch in das Schema aufgenommen, da nach unserer Meinung beide Reaktionen (Schema 2 und 3) nach dem gleichen Mechanismus ablaufen.

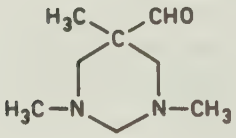


Zwischen Stufe K und M (Schema 3) tritt freier Formaldehyd auf. Da die Reaktionsbedingungen für eine Aldol-Reaktion günstig sind, könnte sich dieser mit überschüssigem Isobutyraldehyd umsetzen. Diese Umsetzung könnte dazu beitragen, das gesamte Gleichgewicht zugunsten von M zu verschieben.

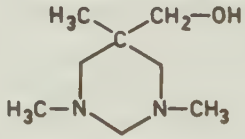
XIV Modellversuche mit Propionaldehyd

Eilar und Moe [3] beschreiben unter anderem eine Mannichbase aus Propionaldehyd. Es ist uns zwar gelungen, diese "Mannichbase" als Triazin zu identifizieren, aber dennoch sollte zum Vergleich die richtige Mannichbase dargestellt werden.

Wir begannen mit Modellversuchen, wobei wir Methylaminhydrochlorid als Aminkomponente einsetzten. Es zeigte sich, daß auch bei dieser Reaktion ein Überschuß von Aminhydrochlorid und Formaldehyd nützlich ist. Wir isolierten folgende Basen:



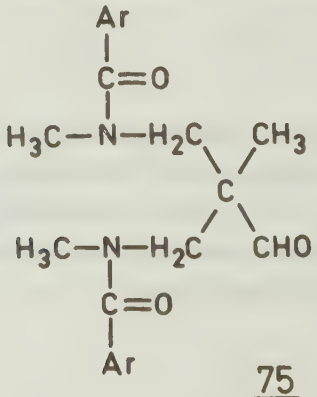
76



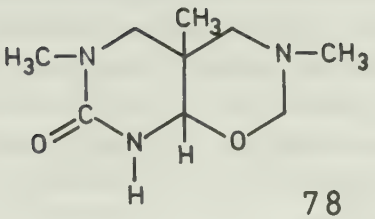
77

77 ist offensichtlich durch eine Cannizzaro-Reaktion aus 76 entstanden (Aufarbeitung mit Alkali!).

Mit Benzoylchlorid erhielten wir aus dem rohen Basengemisch die Substanz 75.



75



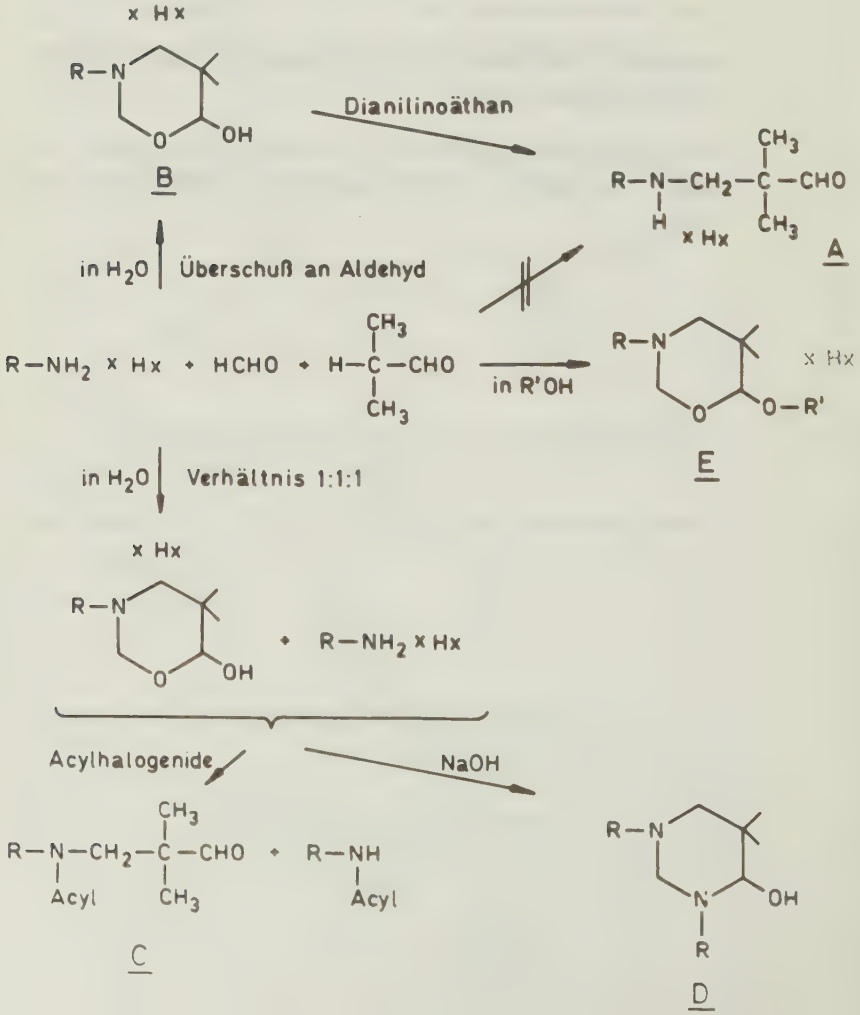
78

Ein Ansatz, welcher direkt mit Kaliumcyanat umgesetzt wurde, ergab die Substanz 78.

Wir erhielten alle Substanzen in verhältnismäßig geringer Ausbeute, während der Rest ein kompliziertes Substanzgemisch darstellte.

Zusammenfassung

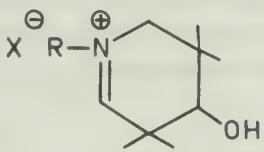
I) Die Aminomethylierung von Isobutyraldehyd führt mit primären Aminen, auch bei Einsatz von Salzen, im Gegensatz zu verschiedenen Literaturangaben meist nicht zu den erwarteten Mannichbasen. Deshalb wurde die Reaktion eingehend studiert und ein allgemeines Verfahren zur Darstellung von 2.2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyden A entwickelt.



Dabei zeigte sich, daß die eigentlichen Mannichbasen eine starke Tendenz zur Reaktion mit einem weiteren Molekül Formaldehyd aufweisen und unter Cyclisierung in die 6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazine B übergehen. Es ist daher zweckmäßig, zur Darstellung von A die Amine als Hydrochloride in wässriger Lösung mit einem Überschuß von Formaldehyd und Isobutyraldehyd gezielt zu den Tetrahydrooxazinen B umzusetzen und anschließend eine Spaltung mit Dianilinoäthan zu den gewünschten Mannichbasen A vorzunehmen.

Werden die Komponenten im Verhältnis 1 : 1 : 1 in einer üblichen Mannich-Reaktion umgesetzt, so entstehen trotzdem die Oxazin-Derivate B neben unumgesetzten Ausgangsaminen, so daß die Ansätze nur schwierig aufzuarbeiten sind. Eine Acylierung solcher Gemische führt zwar unter Böhme-Spaltung zum N-Acyl-Derivat C der gesuchten Mannichbasen, aber durch die gleichzeitige Bildung des Säureamids des Ausgangsamins ergibt sich keine Verbesserung. Beim Versuch, den Ansatz sofort über die Basen aufzuarbeiten, setzt sich das überschüssige Amin teilweise mit dem Oxazin-Derivat B zum Hexahydropyrimidin D um.

Eine Durchführung der Mannich-Reaktion in Alkoholen liefert, insbesondere wenn Amin-Hydrogenoxalate eingesetzt werden, die 6-alkylierten Tetrahydrooxazine E, die aber aufgrund ihrer Stabilität keiner Umsetzung zu A zugänglich sind.

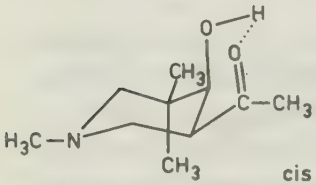


F

Bei Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel tritt ein völlig andersartiger Verlauf der Umsetzung ein, indem eine aldolartige Addition eines weiteren Moleküls Isobutyraldehyd mit der Mannich-

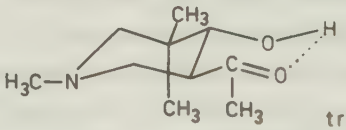
base und anschließende Cyclisierung zu einem Immoniumsalz F führt, das in entsprechende Piperidinderivate umgewandelt werden kann.

II) Die nunmehr leicht zugänglichen Hydroxy-tetrahydro-1.3-oxazin-Derivate B können als präparativ günstige Äquivalente für Aminoaldehyde dienen.

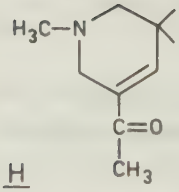


cis

G



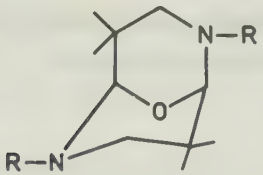
trans



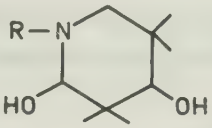
H

Mit Aceton entstehen die cis-trans isomeren 4-Piperidinole G, von denen das cis-Isomer besonders leicht Dehydratisierung zu H erleidet, so daß alle drei Komponenten im Reaktionsansatz auftreten.

III) Werden bei der Mannich-Reaktion die Amine nicht in Salzform, sondern als Basen eingesetzt, so resultieren kompliziertere Gemische.



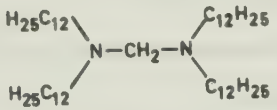
J



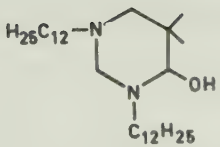
K

Je nach den gewählten Mengenverhältnissen werden neben den Hydroxytetrahydrooxazinen B, den Hexahydropyrimidinen D, die dimeren Basen J und das Piperidindiol K erhalten.

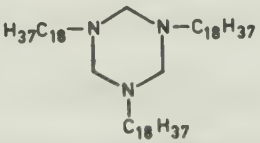
Entsteht bei der Umsetzung der freien Amine eine inhomogene Lösung, so kann es eventuell nur zu einer Zweikomponenten-Umsetzung kommen.



L



M



N

Dementsprechend haben die von Eilar und Moe beschriebenen Substanzen nicht die angegebenen Strukturen von Mannichbasen, sondern die Konstitutionen L, M und N, wie durch Analyse und Synthese eindeutig bewiesen wurde.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmp. -Mikroskop und im Linström-Block ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Siedepunkte

Die Siedetemperaturen wurden bei Vakuumdestillationen für den jeweils angegebenen Druck ermittelt.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien Ilse Beetz, Kronach/Ofr., im Pharmazeutischen Institut Tübingen und im Institut für Pharmazie der F. U. Berlin ausgeführt.

Molekulargewichtsbestimmungen

Die Molekulargewichte wurden auf zwei Arten bestimmt:

a) massenspektrometrisch
   mit einem CH 7 Varian MAT Gerät

b) osmometrisch
   mit einem Mechrolat-Vapor-Pressure-Osmometer 301 A Gerät.

Infrarot-Absorptionsspektren

Es wurden folgende Geräte benutzt:

a) Beckmann-Infrarot-Spektrophotometer Modell IR-8
b) Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 237.

Feste Stoffe wurden als KBr-Pressling oder in Chloroformlösung, Öle als liquid film oder ebenfalls in chloroformischer Lösung gemessen.

Die Wellenzahlen werden in cm^{-1} angegeben.

NMR Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden mit Varian Geräten Typ A-60 bei 60 MHz und XL 100 bei 100 MHz aufgenommen. Als innerer Standard diente TMS. Die Angaben erfolgen in der δ-Skala in ppm.

Dünnschichtchromatografie (DC)

Gearbeitet wurde mit einer Grundausrüstung der Fa. DESAGA Heidelberg Sorptionsmittel:

a) DC Alufolien mit Kieselgel F_{254} "Merck"
b) DC Alufolien mit Kieselgel $F_{254/366}$ "Woelm"
c) DC Alufolien mit Aluminiumoxid neutral (Typ E)
d) Glasplatten 20 X 20 cm beschichtet mit Magnesiumsilikat "Woelm" DC.

Wenn nichts anderes angegeben wird, war das benutzte Sorbens Kieselgel.

Laufstrecke: 10-15 cm
Detektion: Joddampf
Fließmittel:

I	Petroläther 50/70°, Aceton	(70/30)
II	Aceton, Isopropanol	(60/40)
III	Äthylacetat, Isopropanol	(30/70)
IV	Petroläther 50/70°, Aceton	(30/70)
V	Petroläther 50/70°, Aceton	(80/20)
VI	Aceton, Chloroform	(60/40)
VII	Äther, Petroläther 40/60°	(30/70)
VIII	Aceton, Petroläther 50/70, Eisessig	(70/30/1)

Ansätze nach Eilar und Moe

Mit Didodecylamin

35, 5 Amin wurden in 100 ml 96proz. Äthanol warm gelöst und mit 8, 1 g 35proz. Formaldehydlösung versetzt. Sofort trat Reaktion ein und die Mischung trennte sich in zwei Phasen. Nach 15 Min. Rühren wurden 7, 2 g Isobutyraldehyd zugesetzt und die Mischung 1 Std. auf dem Wasserbad gekocht. Beim Abkühlen bestand der Ansatz immer noch aus zwei Phasen. Die untere Phase wurde abgetrennt und aus Aceton oder aus Methyläthylketon kristallisiert und aus Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 7, 8 g (21, 6 % d. Th.)
Schmp. 28-29°
RF 0, 34 0, 50 (Magnesiumsilikat; FM I)

N, N'-Tetradodecyl-diaminomethan (1)

$C_{49}H_{102}N_2$ (719, 4) Ber. C 81, 81 H 14, 29 N 3, 89
Gef. C 81, 84 H 14, 34 N 3, 76

Mol. Gew. : 323 (osmometrisch in Chloroform)

Aus dem rohen Ansatz wurde ein geringer Anteil Festsubstanz durch Filtration abgetrennt und aus Aceton umkristallisiert.

Schmp. 65°
Gef. C 77, 29 H 13, 99 N 3, 93

IR-Spektrum (KBr):
3420 (breit), 3310 (scharf), 2950, 2910, 2840, 1635, 1545, 1465, 715.

Der in Aceton unlösliche Rückstand der oben beschriebenen Substanz wurde aus Chloroform umkristallisiert.

Schmp. 77°
Gef. C 77,04 H 13,18 N 3,76

IR-Spektrum (KBr):
3310 (scharf), 2950, 2840, 1635, 1545, 1470, 1425, 710.

N, N'-Tetradodecyl-diaminomethan (1)

18,0 g Amin und 4,0 g Formaldehydlösung wurden analog 1 umgesetzt. Das Reaktionsprodukt kristallisierte im Kühlschrank aus dem Reaktionsgemisch und wurde aus Methyläthylketon oder Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 11,3 g (58,4 % d. Th.)
Schmp. 28-29°

RF, IR-Spektrum (KBr) und NMR-Spektrum ($CDCl_3$) waren identisch mit denen von 1.

$C_{49}H_{102}N_2$ (719,4) Ber. C 81,81 H 14,29 N 3,89
Gef. C 81,74 H 14,04 N 3,93

2,2-Dimethyl-3-didodecylaminopropionaldehyd-Dinitrophenylhydrazon (2)

Perchlorat von 2

18,0 g Amin, 4,0 g Formaldehydlösung und 4,0 g Isobutyraldehyd wurden in 200 ml Äthanol (homogene Lösung) 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und mit 20 g 50proz. wässriger Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt. Diese Mischung wurde mit Perchlorsäure bis etwa pH 1 angesäuert und 1/2 Std. unter Rückfluß gekocht. Der siedenden Lösung wurde so lange Wasser zugesetzt, wie die gesamte Substanz eben noch in Lösung blieb. Die

nach dem Abkühlen im Kühlschrank ausgefallene Substanz wurde abgesaugt und mit siedendem Chloroform ausgezogen. Der Chloroformauszug wurde eingeengt und das dabei ausfallende Dinitrophenylhydrazin verworfen. Der Rückstand des Chloroformauszugs wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 19,2 g (51 % d. Th.)
Schmp. 105-107°

$C_{35}H_{64}N_5O_4]ClO_4$ (718,4)	Ber.	C 58,52	H 8,98	N 9,75	Cl 4,94
	Gef.	C 58,58	H 9,17	N10,09	Cl 4,95

IR-Spektrum (KBr):
3280, 3110, 3070, 2955, 2920, 2850, 1610, 1585, 1510, 1465, 1420, 1325, 1305, 1100, 1050.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,89 (Tr; 6; 5,0 Hz). 1,23 (M); 1,49 (S); zusammen 46. 3,25 (M); 3,50 (M); die Kopplung ist nicht zu entnehmen, zusammen 6. 7,05 (S; 1; mit D_2O austauschbar). 7,77 (S; 1). Diesem Signal ist der A-Teil eines AMX-Systems teilweise überlagert: 7,93 zweites Signal des A-Teils (D; 1; 10,0 Hz). M-Teil: 8,19 (D; 2,5 Hz); 8,35 (D; 2,5 Hz); zusammen 1; 10,0 Hz. X-Teil: 8,96 (D; 1; 2,5 Hz); 11,15 (S; 1; mit D_2O austauschbar).

Dinitrophenylhydrazon 2

Schmp. 36-37° (aus Äthanol)

$C_{35}H_{63}N_5O_4$ (617,9)	Ber.	C 68,03	H 10,28	N 11,33
	Gef.	C 68,16	H 10,12	N 11,54

IR-Spektrum (KBr):
3280, 3105, 2955, 2920, 2850, 1615, 1585, 1505, 1460, 1420, 1330, 1300, 1270, 1130, 1065.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,88 (T; 6; 5,5 Hz). 1,18 (S); 1,22 (M); zusammen 46. 2,44 (T; 7,0 Hz); 2,52 (S); zusammen 6. 7,45 (S; 1). AMX-System: A-Teil: 7,88 (D; 1; 10,0 Hz). M-Teil: 8,17 (D; 2,0 Hz); 8,33 (D; 2,0 Hz); zusammen 1; 10,0 Hz. X-Teil: 9,04 (D; 1; 2,0 Hz). 10,90 (S; 1; mit D_2O austauschbar).

Mit Octadecylamin

13,5 g Octadecylamin, 4,0 g Formaldehydlösung und 3,7 g Propionalsdehyd wurden in 50 ml Äthanol analog 1 umgesetzt. Im Kühlschrank kristallisierte die Substanz direkt aus dem Reaktionsgemisch.

Rohprodukt:
Schmp. 32-33°
IR-Spektrum (Chloroform): 1720 cm^{-1}

Nach dem Umkristallisieren aus Aceton oder Methyläthylketon:

Schmp. 53°
IR-Spektrum (Chloroform) keine Carbonylbande
Ausbeute: 12,5 g (92% d. Th.)
RF 0,57 (Magnesiumsilikat, FM I)

1,3.5.-Trioctadecyl-hexahydro-s-triazin (3)

$C_{57}H_{117}N_3$	(844,8)	Ber.	C 81,04	H 13,99	N 4,98
		Gef.	C 80,88	H 13,92	N 4,80

Mol. Gew.: 736 (osmometrisch in Chloroform)

1.3.5.-Trioctadecyl-hexahydro-s-triazin (3)

Diese Substanz wurde aus 13,5 g Octadecylamin und 4,0 g Formaldehydlösung in 50 ml Äthanol, analog dem obigen Ansatz, dargestellt. Das aus dem Ansatz kristallisierende Triazin wurde abgesaugt und aus Aceton, Methyläthylketon oder Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 11,0 g (78 % d. Th.)
Schmp. 53°
RF 0,57 (Magnesiumsilikat, FM I)

$C_{57}H_{117}N_3$	(844,8)	Ber.	C 81,04	H 13,99	N 4,98
		Gef.	C 80,99	H 14,00	N 5,11

Mit Dodecylamin

37,0 g Dodecylamin, 16,2 g Formaldehydlösung und 14,4 g Isobutyraldehyd wurden in 50 ml Äthanol analog 1 umgesetzt. Die Unterphase wurde nach dem Abkühlen abgetrennt, evakuiert und danach mehrmals aus Aceton/Äther umgefällt. Das so entstandene Öl wurde in Äther aufgenommen und diese Lösung mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung wurde das Lösungsmittel abgezogen. Das zurückbleibende Öl war DC-einheitlich.

Ausbeute: 29,7 g (64% d. Th.)
RF 0,38 (Magnesiumsilikat, FM I)

1.3-Didodecyl-5.5-dimethyl-6-hydroxy-hexahydropyrimidin (4)

$C_{30}H_{62}N_2O$	(466,8)	Ber.	C 77,18	H 13,39	N 6,00
		Gef.	C 77,36	H 13,29	N 5,78

Mol. Gew.: 448 (osmometrisch in Chloroform)

1.3.5.-Tridodecyl-hexahydro-s-triazin (5)

Diese Substanz wurde aus 16,0 g Dodecylamin und 8,1 g Formaldehydlösung analog 3 in 25 ml Äthanol dargestellt. Das aus dem Ansatz im Kühlschrank auskristallisierte Triazin wurde im Kühlschrank abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 14,0 g (82 % d. Th.)
Schmp. unterhalb 20°
RF 0,57 (Magnesiumsilikat, FM I)

$C_{39}H_{81}N_3$	(592,2)	Ber.	C 79,09	H 13,81	N 7,10
		Gef.	C 78,85	H 13,82	N 7,23

Mol. Gew.: 548 (osmometrisch in Chloroform)

Vergleichssubstanz (homogener Ansatz)

Dieser Ansatz entspricht dem von 4, jedoch wurde 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Als Lösungsmittel wurden 400 ml Äthanol verwendet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterblieben:

52,4 g öliges Rohprodukt (46,4 g Theorie).

Dieses wurde wie bei 4 beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 34,4 g (75 % d. Th.)
RF 0,38 (Magnesiumsilikat, FM I)

1.3.-Didodecyl-5.5-dimethyl-6-hydroxy-hexahydropyrimidin (4)

$C_{30}H_{62}N_2O$	(446,8)	Ber.	C 77,18	H 13,39	N 6,00
		Gef.	C 77,46	H 13,14	N 5,65

Mol. Gew.: 408 (osmometrisch in Chloroform)

Methojodide der Triazine

1.3.5.-Triäthyl-hexahydro-s-triazin-Methojodid (6)

Aus dem entsprechenden Triazin (Sdp. $_{10\ Torr}87^{o}$) erhielten wir nach der Vorschrift von Einhorn und Prettner[8] das beschriebene Methojodid.

Schmp. 98-99°

$C_{10}H_{24}N_3$] J (313,2)	Ber.	C 38,35	H 7,72	N 13,42	J 40,52
	Gef.	C 38,22	H 8,01	N 13,80	J 41,17

1.3.5.-Trioctadecyl-hexahydro-s-triazin-Methojodid

Das Triazin wurde mit Methyljodid nach Einhorn und Prettner[8], jedoch in der doppelten Menge Äther umgesetzt.

Fraktion 1:

Schmp. 40°

Nach Umfällen aus Chloroform/Äthylacetat

Schmp. 50°

$C_{58}H_{120}N_3$] J (986,7)	Ber.	C 70,60	H 12,28	N 4,26	J 13,86
	Gef.	C 69,24	H 12,24	N 4,26	J 12,53

Fraktion 2:

Schmp. 80-85°

Nach Umfällen aus Chloroform/Äthylacetat

Schmp. 113-115°

Gef. C 56,86 H 10,56 N 3,29 J 30,49

Ansätze nach Mannich und Wieder[5]

Ansatz I

24,0 g Methylaminhydrochlorid wurden in 30 ml Wasser gelöst und mit 14,0 g Paraformaldehyd und 36,0 g frisch destilliertem Isobutyraldehyd 4 Std. unter Umrühren (Magnetrührer) am Rückfluß gekocht. Es entstand eine homogene, gelbliche, zähflüssige Lösung.

2.2.-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd-N-Benzoylderivat (7)

10 g des rohen Kondensationsprodukts (I) wurden in 40 ml Wasser gelöst und 3 mal ausgeäthert. Die wässrige Lösung wurde mit 50 g 15proz. Natronlauge sowie 50 ml Äther versetzt und zu dieser Mischung unter Rühren und Eiskühlung 8,0 g Benzoylchlorid zugetropft. Die ätherische Lösung wurde abgetrennt, 3 mal mit 20 ml 3proz. Salzsäure, 3 mal mit 20 ml 5proz. Natronlauge und anschließend 2 mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Lösung wurde der Äther abgezogen. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und mit Petroläther 40/60°gefällt.

Schmp. 67-69° (Schmp.[5] 67°)

$C_{13}H_{17}NO_2$	(219,3)	Ber.	C 71,20	H 7,84	N 6,37
		Gef.	C 71,34	H 8,03	N 6,40

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
1,17 (S; 6). 2,95 (S; 3). 3,68 (S; 2). 7,38 (S; 5). 9,63 (S; 1).

IR-Spektrum (KBr):
Carbonylbanden: Aldehyd 1715
Säureamid 1620
Aromaten-Banden: 1600, 1570, 1500.

Dimerer 2.2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd (8)

Das Rohprodukt von I wurde in Wasser gelöst und 5 mal ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden verworfen. Nach dem Alkalisieren mit 10proz. Natronlauge wurde die Base ausgeäthert. Diese Ätherauszüge wurden getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers hinterblieb ein gelbes Öl.

DC (Aluminiumoxid neutral):
FM I: RF 0,10 0,56 0,75 größter Anteil: RF 0,56
FM IV: RF 0,20 0,62 0,83 größter Anteil: RF 0,62

Die Destillation i. Vak. gab 3 Fraktionen:

1. Fraktion: Sdp.$_{14\ Torr}$ 43-44°
2. Fraktion: Sdp.$_{14\ Torr}$ 44-103°
3. Fraktion: Sdp.$_{14\ Torr}$ 105-135°

Die 2. und 3. Fraktion kristalliserten beim Erkalten sofort durch, die 1. nach einigen Wochen ebenfalls. Ein Anteil der 3. Fraktion wurde aus Petroläther 40/60° umkristallisert und 3 mal sublimiert.

Schmp. 67° (Schmp.[5] 71,5°)
RF 0,75 (Aluminiumoxid neutral, FM I)
RF 0,85 (Aluminiumoxid neutral, FM IV)

$C_{12}H_{24}N_2O$ (212,4) Ber. N 13,18
Gef. N 13,35

Mol. Gew.: 212 (massenspektroskopisch)

Modellversuche mit Butylaminhydrochlorid

Ansatz II: Butylaminhydrochlorid in Wasser

18,3 g (0,167 Mol) Butylaminhydrochlorid, 7,5 g (0,25 Mol) Paraformaldehyd und 18,0 g (0,25 Mol) Isobutyraldehyd wurden mit 20 ml Wasser 4 Std. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Die filtrierte Lösung wurde eingeengt, es entstand ein gelbliches, viskoses Öl.

Dimerer 2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd (9)

20,0 g Rohprodukt aus Ansatz II wurden in 40 ml Wasser gelöst und analog 8 aufgearbeitet.

Ausbeute: 13,0 g Rohbase

Die Destillation i. Vak. ergab:

1. Fraktion: 2,5 g Sdp.$_{1\ Torr}$ 54-65°

2. Fraktion: 2,0 g Sdp.$_{1\ Torr}$ 65-72°

Im Kolben blieben größere Mengen eines harzigen Rückstands. Beide Fraktionen wurden vereinigt und nochmals im Vakuum destilliert.

Sdp.$_{1\ Torr}$ 45-47°

Wiederum blieb die größte Menge des eingesetzten Materials als braunes Harz im Kolben zurück. Das Destillat kristallisierte nach einigen Tagen zu einem Kristallbrei. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit wenig Petroläther 40/60° gewaschen. Anschließend wurde 3 mal sublimiert.

Schmp. 58-59°

RF 0,78 (Aluminiumoxid neutral, FM I)

$C_{18}H_{36}N_2O$ (296,5) Ber. C 72,92 H 12,24 N 9,45
Gef. C 72,99 H 12,14 N 9,41

Mol. Gew.: 296 (massenspektrometrisch)

IR-Spektrum (KBr):
2950, 2930, 2865, 2850, 2840, 1380, 1360, 1080, 930.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,78 (S; 6). 0,91 (T; 6,5 Hz; 6). 1,25 (S; 6). 1,37 (M; 8). 2,43 (D; 14,5 Hz; 2). 2,81 (T; 6,5 Hz; 2). 3,08 (T; 6,5 Hz; 2). 3,40 (D; 14,5 Hz; 2). 3,93 (S; 2).

Substanz 10 (HCl)

Ein Anteil des Rohprodukts aus Ansatz II konnte mit Aceton/Isopropanol zur Kristallisation gebracht werden; dieser Anteil wurde in Methanol gelöst, mit Aceton versetzt und mit Äther gefällt. Es entstand eine watteartige Substanz.

Schmp. 140°
RF (0,32) 0,71 (FM II)
IR-Spektrum (KBr):
keine Carbonylbande.

Ansatz III: Butylaminhydrochlorid in Isopropanol

11,0 g Butylaminhydrochlorid, 11,2 g 35proz. Formaldehydlösung und 36,0 g Isobutyraldehyd wurden in 30 ml Isopropanol 2 Std. unter Rückfluß gekocht und wie unter Ansatz II beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 31,3 g

Kristallisieren mit Aceton/Äther ergab:

a) 6-Hydroxy-3-butyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid (10)

Schmp. 140°
RF 0,71 (FM II)

$C_{10}H_{22}NO_2$] Cl (223,8)	Ber.	C 57,67	H 9,93	N 6,26	Cl 15,84
	Gef.	C 54,52	H10,02	N 6,46	Cl 15,84

IR-Spektrum (KBr):
3210, 2960, 2930, 2680, 2620, 1470, 1410, 1360, 1155, 1140, 1105, 1015, 925, 910.

daneben entstand sehr wenig:

b) 2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd-hydrochlorid (11)

Schmp. 171-172°

RF 0,32 (FM II)

$C_9H_{20}NO]$ Cl (193,6) Ber. C 55,82 H 10,41 N 7,23
Gef. C 55,33 H 10,32 N 7,56

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

0,95 (T; 7,0 Hz; 3). 1,35 (S; 6). 1,93 (M; 4). 3,07 (M; 4). 9,30 (S; 2; mit D_2O austauschbar). 9,51 (S; 1).

IR-Spektrum (KBr):

3425, 2955, 1720, 1370, 1355.

2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd-N-Benzoylderivat (12)

Das gesamte rohe Kondensationsprodukt von II wurde mit Wasser zu 100 ml gelöst und 3 mal ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden verworfen. Die wässrige Lösung wurde mit 250 g 15proz. Natronlauge und 200 ml Äther versetzt. Zu dem so entstandenen zwei Phasen System wurden unter Eiskühlung und Rühren 40 g Benzoylchlorid zugetropft. Danach wurde die Ätherphase abgetrennt, 3 mal mit 3proz. Salzsäure, anschließend 3 mal mit 5proz. Natronlauge ausgezogen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers hinterblieb ein gelbliches Öl. Die nach der Benzoylierung verbleibende wässrige Phase, sowie die Auszüge der ätherischen Phase mit Salzsäure und Natronlauge wurden verworfen.

Ausbeute: 20,8 g

DC: Äther/Petroläther (40/60°) 1:1

Vergleichssubstanz:

N-Butylbenzoesäureamid RF 0,19

Reaktionsprodukt: RF 0,07 0,19 0,50 (geringfügig)

N-Benzoylderivat-Dinitrophenylhydrazon (13)

5,0 g Rohbenzoat 12 wurden in 30 ml 96proz. Äthanol gelöst, mit einer Lösung von 5,0 g Dinitrophenylhydrazin in 200 g 30proz. Perchlorsäure und anschließend mit 300 ml Wasser versetzt. Das ausgeschiedene Dinitrophenylhydrazon wurde abgesaugt und aus 96proz. Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5,4 g (30,8 % d. Th., berechnet auf das bei Ansatz II eingesetzte Amin).

Schmp. 163°

RF 0,19 (FM V)

$C_{22}H_{27}N_5O_5$ (441,5) Ber. C 59,75 H 6,18 N 15,85
Gef. C 59,98 H 5,78 N 15,88

NMR- und IR-Daten siehe Tabelle 13 und Tabelle 14 auf Seite 110 und Seite 112 .

N-Benzoylderivat-Oxim (14)

2,5 g Rohbenzoat 12 wurden in 15 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 1,4 g Hydoxylaminhydrochlorid in 15 ml Wasser versetzt. Diese Mischung wurde bei etwa 60° unter Rühren mit 10proz. Natronlauge auf ca. pH 7 gebracht. Die Flüssigkeit wurde abgezogen und der Rückstand mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abziehen des Äthers hinterblieben 2,6 g eines fast farblosen Öls. Dieses wurde mit Äther/Petroläther (40/60°) kristallisiert und umkristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g

Schmp. 73-74°

$C_{16}H_{24}N_2O$ (260,4) Ber. N 10,76
Gef. N 10,30

NMR-Spektrum (DMSO d6):

1,07 (S; überlagert M; zusammen 13). 3,25 (T; 2; $J_{vic.}$ 7,0 Hz). 3,48 (S; 2). 7,37 (S; 5). 10,38 (S; 1; mit D_2O austauschbar).

IR-Spektrum (KBr):
OH: 3270, Säureamid: 1620,
Aromaten-Banden: 1600, 1570, 1490.

Variation des Lösungsmittels: Isopropanol

Das gesamte Reaktionsprodukt eines Ansatz III wurde in Wasser gelöst und 2 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge wurden verworfen, die wässrige Phase wurde mit 150,0 g 15proz. Natronlauge, 200 ml Äther und 22 g Benzoylchlorid zum N-Benzoylderivat verarbeitet (vergl. 12).

Ausbeute: 10,6 g

5,0 g dieses Produkts wurden zum Dinitrophenylhydrazon 13 umgesetzt.

Ausbeute: 5,4 g (26,2 % d. Th., berechnet auf das bei Ansatz III eingesetzte Amin).

Schmp. 163°
RF 0,19 (FM V)

Variation des Salzes: Hydrogenoxalat

27,0 g (0,167 Mol) Butylaminhydrogenoxalat wurden wie beschrieben mit 7,5 g Paraformaldehyd und 18,0 g Isobutyraldehyd in Isopropanol kondensiert. Aus Aceton kristallisierten 31,6 g Festsubstanz. Diese ließ sich aus Wasser umkristallisieren, jedoch trat dabei der Geruch nach Formaldehyd auf, was auf Zersetzung hindeutete. Die Bildung von Formaldehyd hörte auch bei häufigem Umkristallisieren nicht auf; daher gelang es nicht, auf diesem Weg eine einheitliche Substanz zu erhalten.

Die gesamte aus Aceton kristallisierte Substanz von einem 2. Ansatz wurde deshalb mit 250 g 15proz. Natronlauge, 200 ml Äther und 40 g

Benzoylchlorid direkt zum N-Benzoylderivat umgesetzt (vergl. 12).

Ausbeute: 9,1 g

5,0 g des Reaktionsproduktes ergaben 4,7 g Dinitrophenylhydrazon 13. Dies sind 11,7 %, berechnet auf das eingesetzte Amin.

Die salzsauren Auszüge der ätherischen Phase ergaben 13,8 g einer nicht näher untersuchten Base.

Die Substanzen 15 und 16 wurden aus Äthylamin bzw. Propylaminhydrochlorid analg 13 dargestellt.

2,2-Dimethyl-3-äthylaminopropionaldehyd-N-Benzoylderivat-Dinitrophenylhydrazon (15)

Schmp. 185°

RF 0,13 (FM V)

$C_{20}H_{23}N_5O_5$ (413,4) Ber. C 58,10 H 5,61 N 16,94
Gef. C 57,94 H 5,70 N 17,47

2,2-Dimethyl-3-propylaminopropionaldehyd-N-Benzoylderivat-Dinitrophenylhydrazon (16)

Schmp. 192°

RF 0,16 (FM V)

$C_{21}H_{25}N_5O_5$ (427,5) Ber. C 59,00 H 5,90 N 16,39
Gef. C 58,75 H 5,93 N 16,26

Die NMR- und IR-Daten der Substanzen 15 und 16 siehe Tabellen 13 und 14, Seite 110 und Seite 112.

Ansatz Dodecylaminhydrochlorid in Isopropanol

21,0 g Dodecylaminhydrochlorid, 3,4 g Paraformaldehyd und 10,0 g Isobutyraldehyd wurden in 60 ml 75proz. Isopropanol kondensiert. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt, in viel Wasser gelöst und 3 mal ausgeäthert. Anschließend wurde mit 150 g 15proz. Natronlauge, 300 ml Äther und 21,0 g Benzoylchlorid umgesetzt.

Ausbeute: 22,8 g Öl (64,5 % d. Th.)

5,0 g des N-Benzoylderivats ergaben 5,1 g Dinitrophenylhydrazon 17. (44 % d. Th., berechnet auf das eingesetzte Amin).

Schmp. 139°

RF 0,30 (FM V)

2,2-Dimethyl-3-dodecylaminopropionaldehyd-N-Benzoylderivat-Dinitrophenylhydrazon (17).

$C_{30}H_{43}N_5O_5$ (553,8)	Ber.	C 64,90	H 7,84	N 12,63
	Gef.	C 64,74	H 7,82	N 13,01

Ansatz Octadecylaminhydrochlorid in Isopropanol

21,4 g Octadecylaminhydrochlorid, 2,6 g Paraformaldehyd und 7,6 g Isobutyraldehyd wurden wie bei 17 umgesetzt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt war in Wasser schlecht löslich, deshalb wurde die Base freigesetzt, in Chloroform aufgenommen und mit 12,0 g Benzoylchlorid sowie 11,0 g Triäthylamin umgesetzt.

Ausbeute: 32,0g Öl (100 % d. Th.)

5,0 g dieses Produkts ergaben 3,5 g Dinitrophenylhydrazon 18. (50,3 % d. Th., berechnet auf das eingesetzte Amin.)

Schmp. 129°

RF 0,34 (FM V)

2,2-Dimethyl-3-octadecylaminopropionaldehyd-N-Benzoylderivat-Dinitrophenylhydrazon (18).

$C_{36}H_{55}N_5O_5$	(638,0)	Ber.	C 67,80	H 8,22	N 10,96
		Gef.	C 68,04	H 8,47	N 10,99

18 war im Gegensatz zu den anderen Dinitrophenylhydrazonen nicht durch Umkristallisieren aus Äthanol rein zu erhalten. Daher wurde zuerst durch Kristallisieren aus wenig Chloroform die Verunreinigung 19 abgetrennt. Aus dem Rückstand der Mutterlauge ließ sich dann das reine Dinitrophenylhydrazon mit Äthanol kristallisieren.

NMR- und IR-Daten von 17 und 18 siehe Tabellen 13 und 14 Seite 110 und Seite 112.

N- (n-Octadecyl)benzoesäureamid (19)

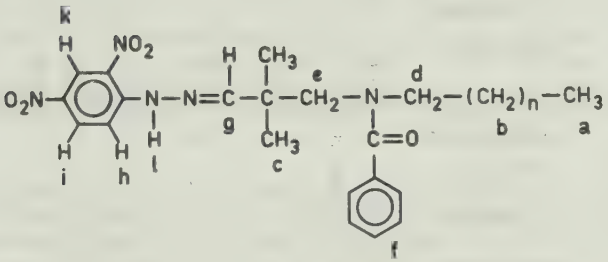
Die abgetrennte Verunreinigung von 18 wurde aus Chloroform umkristallisiert.

Schmp. 82°

$C_{25}H_{43}NO$	(373,7)	Ber.	C 80,15	H 11,78	N 3,75
		Gef.	C 80,10	H 11,75	N 3,77

Tabelle 13

NMR-Daten der 2,4-Dinitrophenylhydrazone



Substanz Nr.	Ausgangsamin	n
15	Äthylamin	0
16	Propylamin	1
13	Butylamin	2
17	Dodecylamin	10
18	Octadecylamin	16

Tabelle Nr. 13

Proton Nr.	Substanz Nr. $-C_2H_5$ 15				Substanz Nr. $-C_3H_7$ 16				Substanz Nr. $-nC_4H_9$ 13				Substanz Nr. $-nC_{12}H_{25}$ 17				Substanz Nr. $-nC_{18}H_{37}$ 18			
	Chem. Versch.	Kopplung Hz	Aufspaltung	relative Intensität	Chem. Versch.	Kopplung Hz	Aufspaltung	relative Intensität	Chem. Versch.	Kopplung Hz	Aufspaltung	relative Intensität	Chem. Versch.	Kopplung Hz	Aufspaltung	relative Intensität	Chem. Versch.	Kopplung Hz	Aufspaltung	relative Intensität
a x1)	1,07	7,0	T	3	0,73	7,0	T	3	0,80	7,0	T	3	0,92	7,0	T	3	0,92	7,0	T	3
b x2)	-	-	-	0	1,53	7,0	Q	2			M	4	1,25	- ?	M	20	1,25	- ?	M	32
c x3)	1,30	-	S	6	1,30	-	S	6	1,33	-	S	6	1,33	-	S	6	1,33	-	S	6
d x4)	3,37	7,0	T	2	3,37	7,0	T	2	3,40	7,0	T	2	3,37	7,0	T	2	3,40	7,0	T	2
e x5)	3,58	-	S	2	3,60	-	S	2	3,61	-	S	2	3,61	-	S	2	3,63	-	S	2
f	7,30	-	S	5	7,30	-	S	5	7,31	-	S	5	7,31	-	S	5	7,33	-	S	5
g	7,55	-	S	1	7,55	-	S	1	7,57	-	S	1	7,55	-	S	1	7,57	-	S	1
h	7,91	11,0	D	1	7,90	10,0	D	1	7,97	10,0	D	1	7,93	9,0	D	1	7,94	9,0	D	1
i	8,32	2,0/ 11,0	Q	1	8,31	3,0/ 10,0	Q	1	8,34	3,0/ 10,0	Q	1	8,33	3,0/ 9,0	Q	1	8,34	3,0/ 9,0	Q	1
k	9,07	2,0	D	1	9,05	3,0	D	1	9,09	3,0	D	1	9,09	3,0	D	1	9,09	3,0	D	1
l 6)	10,92	-	S	1	10,90	-	S	1	10,91	-	S	1	10,91	-	S	1	10,93	-	S	1

x1) Die Signale der Protonen a, b und e überlagern sich wegen des geringen Unterschieds der chemischen Verschiebung teilweise. Dieser Effekt wird mit steigender Kettenlänge größer. Die relative Intensität und Kopplung des Signals der Protonen a konnte in allen Fällen mit ausreichender Genauigkeit ermittelt werden.

x2) Bei Substanz 13 konnte wegen der Überlagerung des breiten Multipletts der Protonen b mit dem scharfen Singulett der Protonen c nur die chemische Verschiebung des letzteren ermittelt werden. Dagegen war bei den Substanzen 17 und 18 das Multiplett der Protonen b so stark ausgebildet, daß sich auch seine chemische Verschiebung bestimmen ließ. Die Kopplung, die im Signal der Protonen b enthalten ist, konnte nur bei Substanz 16 festgestellt werden.

x3) Die relative Intensität der Signale der Protonen a, b und c zusammen wurde stets genau bestimmt. Während sich aus dem gesamten Komplex die relative Intensität des Signals der Protonen a noch recht genau ermitteln ließ, konnte diese für die Signale b und c nur grob geschätzt oder errechnet werden.

x4)5) Bei dieser Signalgruppe wurde ebenfalls die relative Intensität der Signale zusammen genau bestimmt. Die relative Intensität der einzelnen Signale ließ sich jedoch auch noch recht genau ermitteln.

x6) In allen Fällen läßt sich dieses Signal durch D_2O-Zusatz löschen.

Tabelle 14

IR-Daten der 2,4-Dinitrophenylhydrazone

Substanz 15	Substanz 16	Substanz 13	Substanz 17	Substanz 18
C_2H_5	n-C_3H_7	n-C_4H_9	n-$C_{12}H_{25}$	n-$C_{18}H_{37}$

Schwingungsbereiche	Wellenzahl				
N-H Valenz-	3290	3290	3280	3295	3295
C=O Valenz-	1620	1620			
C=N Valenz-	1600	1600	1600	1605	1605
C=C Valenz- (Aromat)	1580	1580	1570	1580	1580
N-O Valenz- (Nitro)	1530	1530	1520	1530	1530
N-H Deform. -	1510 1490	1510 1490	1500 1485	1510 1490	1510 1490
Fingerprint-Bereich[X)]	1320	1320	1315	1320	1320
	1295	1300	1295	1295	1300
	1255	1260	1250	1255	1255
	1125	1130	1125	1130	1130
	1060	1060	1060	1060	1060

[X)] Die im Fingerprint-Bereich angegebenen Banden sind in allen Spektren besonders intensiv.

Kondensation der Hydrochloride primärer Amine mit Paraformaldehyd und Isobutyraldehyd im Verhältnis 1:2, 2:3

6-Hydroxy-3. 5. 5. -trimethyl-tetrahydro-1. 3. -oxazin (20)

22, 0 g Methylaminhydrochlorid, 22, 0 g Paraformaldehyd und 72, 0 g Isobutyraldehyd wurden in 50 ml Wasser analog 8 umgesetzt und entsprechend aufgearbeitet.

Die Rohbase wurde aus Petroläther 40/60° oder Cyclohexan kristallisiert und umkristallisiert.

Schmp. 67-69°

RF 0, 14 0, 71 (Aluminiumoxid neutral, FM I)

RF 0, 49 0, 73 (Aluminiumoxid neutral, FM IV)

Ausbeute: 24, 7 g (57 % d. Th.)

$C_7H_{15}NO_2$	(145, 2)	Ber.	C 57, 90	H 10, 41	N 9, 65
		Gef.	C 57, 72	H 10, 45	N 9, 77

Mol. Gew. : 145 (massenspektroskopisch)

6-Hydroxy-3. 5. 5. -trimethyl-tetrahydro-1. 3. -oxazin-hydrochlorid (21)

Die Reaktion wurde wie bei 20, jedoch in 30 ml Wasser ausgeführt. Der noch warme Ansatz wurde ausgeäthert und die wässrige Phase unter Umrühren in 1 l Aceton gegossen. Das Produkt fiel sofort aus. Ein weiterer Anteil kristallisierte im Kühlschrank. Dieses Produkt war nahezu analysenrein. Die Substanz wurde aus Eisessig/Äthylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 49, 0 g (82, 5 % d. Th.)

Schmp. 165-166°

RF 0, 11 0, 53 (FM II)

$C_7H_{16}NO_2Cl$	(181, 7)	Ber.	C 46, 50	H 8, 80	N 7, 70
		Gef.	C 46, 46	H 9, 06	N 7, 70

Wurde der Ansätz nach dem Ausäthern einige Std. stehen gelassen und anschließend über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, schied sich das Hydrochlorid in besonders schönen Kristallen ab.

Ausbeute: 19,0 g

IR-Spektrum (KBr):
3250, 2960, 2920, 2690, 1460, 1385, 1350, 1160, 1115, 1095.

NMR-Spektrum (DMSO d6):
1,00 (S, 6). 2,67 (S, 3). 3,19 (S, 2). 4,63 (S); 4,73 (S); zusammen 3. 7,33 (S, 1); 9,83 (S, 1); beide durch D_2O austauschbar.

NMR-Spektrum (D_2O):
1,50; 1,56; 1,74 (0,7); zusammen 6. 3,22; 3,25 (ca. 3); 3,50 (0,4); 3,73; 3,79; zusammen 5. 5,30; 5,37; 5,40; zusammen 2,5.
Zwischen zwei weiteren Linien liegt das HOD-Signal, 5,10.

6-Hydroxy-3-butyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid (10)

21,9 g Butylaminhydrochlorid, 13,2 g Paraformaldehyd und 43,2 g Isobutyraldehyd wurden in 50 ml Wasser wie bei 8 umgesetzt. Nachdem die wässrige Lösung mehrmals ausgeäthert worden war, wurde das Wasser abgezogen. Es hinterblieb ein gelbgrünes Öl, das in wenig heißem Eisessig gelöst und unter ständigem Erhitzen rasch mit Äthylacetat zu 1 l aufgefüllt wurde. Beim Erkalten kristallisierte das Hydrochlorid aus. Die Substanz wurde aus Eisessig/Äthylacetat umkristallisiert. Sie war identisch mit 10.

Ausbeute: 41,0 g (92 % d. Th.)
Schmp. 140°
RF 0,32 0,71 (FM II)

Das IR-Spektrum war deckungsgleich mit dem von 10.

6-Hydroxy-3-dodecyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid (22)

22,2 g Dodecylaminhydrochlorid, 6,6 g Paraformaldehyd und 21,6 g Isobutyraldehyd wurden in 50 ml Isopropanol 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel abgezogen, wodurch ein gelbgrünes, zähes Öl entstand. Dieses wurde mehrmals mit Petroläther 40/60° ausgekocht und schließlich aus Äther kristallisiert. Danach wurde aus Äthylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 19,5 g (58 % d. Th.)
Schmp. 106°
RF 0,38 0,73 (FM II)

$C_{18}H_{38}NO_2$] Cl (336,0) Ber. C 64,40 H 11,37 N 4,17
Gef. C 65,94 H 11,14 N 4,20

IR-Spektrum(KBr):
keine Carbonylbande.

6-Hydroxy-3-octadecyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid (23)

20,4 g Octadecylaminhydrochlorid, 4,4 g Paraformaldehyd und 14,4 g Isobutyraldehyd wurden wie bei 22 umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 27,0 g (96,5 % d. Th.)
Schmp. 133-135°
RF 0,41 0,73 (FM II)

$C_{24}H_{50}NO_2$] Cl (420,2) Ber. C 68,60 H 12,06 N 3,37 Cl 8,44
Gef. C 70,55 H 12,50 N 3,41 Cl 8,57

IR-Spektrum (KBr):
keine Carbonylbande.

6-Äthoxy-3. 5. 5-trimethyl-tetrahydro-1. 3-oxazin-Perchlorat (24)

5,4 g 20 wurden in Äthanol gelöst und mit 70proz. Perchlorsäure neutralisiert. Das Perchlorat wurde mit Äther gefällt.

Ausbeute: 8,4 g (91 % d. Th.)
Schmp. 118°

$C_9H_{20}NO_2]\ ClO_4$	(273,6)	Ber.	C 39,50	H 7,37	N 5,12	Cl 12,96
		Gef.	C 39,28	H 7,63	N 5,41	Cl 13,33

6-Hydroxy-3-alkyl-5. 5-dimethyl-tetrahydro-1. 3-oxazin-Hydrogenoxalate (25-30)

Methode 1: aus den Basen

1 Mol Tetrahydrooxazin-Base und 1 Mol wasserfreie Oxalsäure wurden in möglichst wenig des jeweiligen Alkohols heiß gelöst und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten kristallisierte das Hydrogenoxalat aus. Aus der Mutterlauge ließen sich weitere Fraktionen des Hydrogenoxalats durch Fällen mit Äthylacetat oder Äther gewinnen. Das Rohprodukt wurde aus dem jeweiligen Alkohol umkristallisiert.

Methode 2: direkt aus den Aminhydrogenoxalaten

1 Mol Aminhydrogenoxalat, 2,2 Mol Paraformaldehyd und 3 Mol Isobutyraldehyd wurden in dem jeweiligen Alkohol 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei Methode 1.

6-Methoxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrogenoxalat (25)

Methode 1:

68,5 g 20, 42,6 g Oxalsäure in Methanol.

Ausbeute: 54,9 g (48 % d. Th.)
Schmp. 144-145°

Methode 2:

24,2 g Methylaminhydrogenoxalat, 6,6 g Paraformaldehyd, 43 g Isobutyraldehyd in 400 ml Methanol

Ausbeute: 40,2 g (81 % d. Th.)
Schmp. 144-145°

$C_{10}H_{10}NO_6$	(249,3)	Ber.	C 48,18	H 7,68	N 5,62
		Gef.	C 48,33	H 7,52	N 5,66

NMR-Spektrum (D_2O):
1,48 (S; 3). 1,61 (S; 3). 3,23 (S; 3). 3,70 (S; 2). 3,95 (S; 3). 5,01 (S; 1).
5,13 HOD-Signal, überlagert ein weiteres Signal.

6-Äthoxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrogenoxalat (26)

Methode 1:

11,o g 20, 6,8 g Oxalsäure in Äthanol.

Ausbeute: 11,5 g (58 % d. Th.)
Schmp. 147-149°

Methode 2:

Analog 25 in 700 ml Äthanol

Ausbeute: 48,8 g (74 % d. Th.)
Schmp. 147-149°

$C_{11}H_{21}NO_6$	(263,3)	Ber.	C 50,18	H 8,04	N 5,32
		Gef.	C 50,28	H 8,14	N 5,33

NMR-Spektrum (D_2O):
1,37 (S); 1,47 (S); 1,56 (T; 7,0 Hz); zusammen 9. 3,09 (S; 3). 3,58 (D; 1,0 Hz; 2). 4,08 (M; Bandenbreite 35 Hz; 2).
5,03 HOD-Signal, überlagert weitere Signale.

6-Isopropoxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrogenoxalat (27)

Methode 1:

36,2 g 2o, 22,5 g Oxalsäure in 1 l Isopropanol.

Ausbeute: 46,2 g (67 % d. Th.)
Schmp. 142-146°

$C_{12}H_{23}NO_6$	(277,3)	Ber.	C 51,97	H 8,36	N 5,05
		Gef.	C 52,21	H 8,08	N 5,20

NMR-Spektrum (D_2O):
1,49 (S). 1,62 (S); 1,67 (M); zusammen 12. 3,23 (S; 1).
Innere Linien eines AB-Systems: 3,70 (D); 3,73 (D); zusammen 2.
4,49 (M; 5 Linien; 1). 5,21 (S); 5,26 (M); zusammen 3.
5,16 HOD-Dignal. Die Überlagerung wurde durch Temperaturverschiebung beseitigt.

6-Äthoxy-3-butyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrogenoxalat (28)

Methode 1:

15,5 g Base aus 10, 7,5 g Oxalsäure in Äthanol.

Ausbeute: 25,0 g (100 % d. Th.)
Schmp. 141-143°

Methode 2:

38,6 g Butylaminhydrogenoxalat, 13,2 g Paraformaldehyd und 43,2 g Isobutyraldehyd in 500 ml Äthanol.

Ausbeute: 54,5 g (75 % d. Th.)
Schmp. 141-143°

$C_{14}H_{27}NO_6$	(305,4)	Ber.	C 55,06	H 8,91	N 4,59
		Gef.	C 54,76	H 8,97	N 4,86

NMR-Spektrum (D_2O):
1,27 (T; 7,0 Hz); 1,37 (D; 1,0 Hz); 1,58 (T; 6,5 Hz); dazu bis maximal 2,17 (M); zusammen 16. 3,38 (T; 7,0 Hz); 3,57 (S); zusammen 4. 4,13 (M; 8 Linien; Bandenbreite 26,0 Hz; 2).
5,01 HOD-Signal, überlagert weitere Signale.

6-Äthoxy-3-dodecyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrogenoxalat (29)

Methode 1:

29,7 g Base von 22, 9,0 Oxalsäure in Äthanol.

Ausbeute: 39,0 g (93 % d. Th.)
Schmp. 141-142°

Methode 2:

27,5 g Dodecylaminhydrogenoxalat, 6,6 g Paraformaldehyd, 21,6 g Isobutyraldehyd in 400 ml Äthanol.

Ausbeute: 26,7 g (64 % d. Th)
Schmp. 141-142°

$C_{22}H_{43}NO_6$	(417,6)	Ber.	C 63,28	H 10,38	N 3,35
		Gef.	C 63,40	H 10,57	N 3,43

6-Äthoxy-3-octadecyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrogenoxalat (30)

Methode 2:

24,0 g Octadecylaminhydrogenoxalat, 4,4 g Paraformaldehyd, 14,4 g Isobutyraldehyd in 300 ml Äthanol.

Ausbeute: 28,3 g (85 % d. Th.)
Schmp. 137°

$C_{28}H_{55}NO_6$	(501,8)	Ber.	C 67,03	H 11,05	N 2,79
		Gef.	C 67,22	H 11,06	N 2,82

6-Alkoxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-Methojodide (31-36)

Allgemeine Methoden der Darstellung

Methode 1:

Die aus den jeweiligen Hydrogenoxalaten gewonnenen Basen wurden in dem Alkohol gelöst, der bei der Darstellung der Hydrogenoxalate verwendet worden war. Diese Lösung wurde mit einem Überschuß von Methyljodid versetzt und mehrere Tage bei Raumtemperatur im Dunkeln aufbewahrt. Die Methojodide kristalliserten direkt aus dem Ansatz. Sie wurden aus dem gleichen Alkohol umkristallisiert.

Methode 2:

Die jeweiligen Basen wurden nach Methode 1 umgesetzt, die Methojodide kristallisierten aber nicht aus den Ansätzen. Deshalb wurde das Lösungsmittel abgezogen und aus Dioxan/Äther umkristallisiert.

6-Methoxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-Methojodid (31)

Methode 1:

14,5 g Base von 25 wurden mit 19,5 g Methyljodid in 120 ml Methanol umgesetzt.

Ausbeute: 20,0 g (73 % d. Th.)
Schmp. 224-225°

$C_9H_{20}NO_2$] J	(301,1)	Ber.	C 35,90	H 6,70	N 4,65	J 42,15
		Gef.	C 36,07	H 6,63	N 4,93	J 40,44

IR-Spektrum: siehe Tabelle 15, Seite 125.

NMR-Spektrum (D_2O):
1,63 (S; 3). 1,71 (S; 3). 3,70 (S; 6). 3,95 (S; 2). 4,06 (S; 3). 5,02 (S; 1). Innere Linien eines AB-Systems: 5,33 und 5,42 (J_{gem} 9,0 Hz; 2).

NMR-Spektrum (DMSO d6):
1,08 (D; 6; 2,0 Hz). 3,19 (S; 6). 3,48 (S) und 3,53 (S) zusammen 5.
4,68 (S; 1). 4,95 (S; 2).

6-Äthoxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-Methojodid (32)

Methode 1:

12,5 g Base von 26 wurden mit 15,5 g Methyljodid in 100 ml Äthanol umgesetzt.

Ausbeute: 17,2 g (76 % d. Th.)
Schmp. 226-227°

$C_{10}H_{22}NO_2$ J	(315,2)	Ber.	C 38,10	H 7,04	N 4,44	J 40,26
		Gef.	C 38,29	H 7,10	N 4,79	J 39,27

IR-Spektrum: siehe Tabelle 15, Seite 125.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
1,27 (T; 7,0 Hz); diesem Signal sind überlagert: 1,16 (S); 1,25 (S).
Die relative Intensität dieser Signale zusammen ist 9.
3,48 (D) und 4,15 (D); AM-System: J_{gem} 14,0 Hz. 3,71 (Q; 7,0 Hz).
Diesem Signal sind überlagert: 3,48 (S) und 3,62 (S).
Die relative Intensität dieser Signale zusammen ist 10.
4,90 (S; 1). 4,98 (D; 1); 5,48 (D; 1); AM-System: J_{gem} 9,0 Hz.

6-Isopropoxy-3.5.5-trimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-Methojodid (33)

Methode 1:

21,2 g Base von 27 und 24,0 g Methyljodid wurden in Isopropanol umgesetzt.

Ausbeute: 30,8 g (83 % d. Th.)
Schmp. 223-224°

$C_{11}H_{24}NO_2$ J	(329,2)	Ber.	C 40,13	H 7,35	N 4,26	J 38,55
		Gef.	C 40,40	H 7,15	N 4,32	J 37,93

IR-Spektrum: siehe Tabelle 15, Seite 125.

NMR-Spektrum (DMSO d6):
1,05 (S); 1,15 (D; 6,0 Hz); 1,18 (D; 6,0 Hz); zusammen 12.
3,12 (S); 3,17 (S); zusammen 6. 3,50 (S; 2). 3,97 (M; 7 Linien, 6,0 Hz).
4,81 (S; 1). 4,93 (S; 2).

6-Äthoxy-3-butyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-Methojodid (34)

Methode 2:

24,0 g aus 28 wurden mit 24,0 g Methyljodid in Äthanol umgesetzt.

Ausbeute: 7,0 g (Ein großer Anteil Base wurde unumgesetzt zurückgewonnen)

Schmp.: 154-155°

$C_{13}H_{28}NO_2]$ J (357,3) Ber. C 43,70 H 7,90 N 3,92 J 35,52
Gef. C 43,88 H 7,86 N 4,15 J 33,79

IR-Spektrum: Tabelle 15, Seite 125.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

1,02 (T; 7,0 Hz); 1,18 (S); 1,20 (S); 1,23 (T); 1,70 (M); zusammen 16.
Diese Signale überlagern sich teilweise.
3,32 (S; 3). 3,36 (D; 2,0 Hz); 4,03 (D); AM-System: J_{gem} 13,0 Hz.
Zwischen den Linien des AM-Systems liegt ein Multiplett. Dieses enthält eine Kopplung von 7,0 Hz, läßt sich aber nicht auflösen.
Die gemeinsame relative Intensität dieser Signale ist 6.
5,03 (S; 1). 4,95 (D; J_w 2,0 Hz; 1) und 5,54 (D; 1); AM-System mit J_{gem} 9,0 Hz.

6-Äthoxy-3-dodecyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-Methojodid (35)

Methode 2:

14,6 g Base aus 29 wurden mit 12,2 g Methyljodid in 200 ml Äthanol umgesetzt.

Ausbeute: 0,7 g (Fast die gesamte Ausgangsbase wurde unumgesetzt zurückgewonnen)

Schmp. 195-196°

$C_{21}H_{44}NO_2]^+ J^-$	(469,5)	Ber.	C 53,72	H 9,45	N 2,98	J 27,03
		Gef.	C 53,70	H 9,60	N 3,18	J 26,02

IR-Spektrum: Tabelle 15, Seite 125.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,89 (T; 5,0 Hz; 3). 1,22 (S); 1,25 (T; 7,0 Hz); 1,26 (M); 1,70 (M). Diese Signale überlagern sich teilweise, ihre gemeinsame relative Intensität ist 29. 3,34 (S; 3). 3,40 (D; J_w 2,0 Hz; 1) und 4,08 (D; 1); AM-System: J_{gem} 13,5 Hz. Zwischen den Signalen des AM-Systems liegt ein Multiplett mit der Kopplung 7,0 Hz. Die gemeinsame relative Intensität von AM-System und Multiplett ist 6.
5,08 (S; 1). 4,99 (D; J_w 2,0 Hz; 1) und 5,62 (D; 1); AM-System: J_{gem} 9,0 Hz.

6-Äthoxy-3-octadecyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-Methojodid (36)

Methode 2:

Ein Ansatz mit 22,0 g Base aus 30 und 22,0 g Methyljodid in Äthanol ergab 100 mg Methojodid (Rohprodukt). Dieses ließ sich nicht umkristallisieren.

Tabelle 15

Substanz Nr.	31	32	33	34	35
Bereich der	3060	3060	3060	Schulter	
C-H Valenz-	3010	3010	3005	3010	
schwingungen	2995	3000	2995		
	2980	2975	2975	2975	
	2960			2960	2950
	2930	2925	2925		2920
	2890	2890	Schulter		
	2875	2875		2875	
	2840				2850
Bereich der	1475	1475	1475	1480	1470
C-H	1440	1450	1455	1450	1450
Deformations-	1385	1380			
schwingungen	1370	1370	1370	1370	
	1365		1355	1355	1360
				1345	1335
Fingerprint-		1265	1265		
bereich	1240			1245	
	1220	1230	1230		
	1195			1205	
		1175	1175	1180	1170
	1145	1140	1140	1135	1130
	1095	1095	1090	1095	1090
	1015	1020	1005	1020	1020
	975	975	980	985	
	930	930	920	925	920
			910	915	
	860	860	855	855	845

Umsetzung von 21 mit Isopropanol zu

6-Isopropoxy-3. 5. 5-trimethyl-tetrahydro-1. 3-oxazin-hydrochlorid (37)

46, 3 g 21 wurden 1 Std. unter Rückfluß in Isopropanol gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und die Substanz aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 24, 0 g (42 % d. Th.)
Schmp. 153°

$C_{10}H_{22}NO_2^+$ Cl	(223, 8)	Ber.	C 53, 68	H 9, 91	N 6, 26	Cl 15, 85
		Gef.	C 53, 45	H 9, 86	N 6, 38	Cl 15, 88

IR-Spektrum (KBr):
3420, 2970, 2925, 2640, 2555, 2465, 1455, 1395, 1380, 1360, 1175, 1115, 1085, 1015, 1005, 945, 895.

NMR-Spektrum (D_2O):
1, 53 (S); 1, 63 (S); 1, 71 (D; 6, 0 Hz); 1, 73 (D; 6, 0 Hz); diese Signale überlagern sich teilweise, ihre gemeinsame relative Intensität ist 12.
3, 28 (S; 3). 3, 75 (S; 2). 4, 54 (M; 5 Linien; 6, 0 Hz; 1).
5, 27 (S); das HOD-Signal bei 5, 11 verhindert eine genauere Untersuchung dieses Signals.

Aus 10, 6 g Base von 37 wurde analog 33 das Methojodid dargestellt.

Ausbeute: 15, 6 g (83, 6 % d. Th.)
Schmp. 223-224°

IR-Spektrum (KBr); NMR-Spektrum (DMSO d6):
Beide Spektren waren mit denen von 33 deckungsgleich.

Allgemeine Methode zur Darstellung der

6-Hydroxy-3-alkyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochloride

1 Mol Aminhydrochlorid, 2,2 Mol Paraformaldehyd und 3 Mol Isobutyraldehyd wurden in Wasser unter Rühren 4 Std. am Rückfluß gekocht. Überschüssiger Isobutyraldehyd wurde ausgeäthert, das Wasser abgezogen und der Rückstand umkristallisiert. Dies geschah meist nach der bei 10 (vergl. Seite 114) beschriebenen Methode mit Eisessig/Äthylacetat.

6-Hydroxy-3-dodecyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid (22)

22,2 g (0,1 Mol) Dodecylaminhydrochlorid, 6,6 g Paraformaldehyd und 21,6 g Isobutyraldehyd wurden in 150 ml Wasser umgesetzt.

Ausbeute: 21,5 g (72,5 % d. Th.)
Schmp. 106°
RF 0,38 0,73 (FM II)

IR-Spektrum (KBr):
keine Carbonylbande.

6-Hydroxy-3-octadecyl-5.5-dimethyl-tetrahydro-1.3-oxazin-hydrochlorid (23)

20,4 g (0,67 Mol) Octadecylaminhydrochlorid, 4,4 g Paraformaldehyd und 30,0 g Isobutyraldehyd wurden in 800 ml Wasser umgesetzt.

Ausbeute: 20,1 g (72 % d. Th.)
Schmp. 133-135°
RF 0,41 0,73 (FM II)

IR-Spektrum (KBr):
keine Carbonylbande.

2,2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd-hydrochlorid-Acetal (38)

7,3 g 21 wurden mit 6,0 g Äthylenglycol und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure in Benzol 4 Std. am Wasserabscheider gekocht. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde aus Aceton kristallisiert und umkristallisiert.

Ausbeute: 1,5 g (11 % d. Th.)
Schmp. 145-147°

$C_8H_{18}NO_2$] Cl (195,7)	Ber.	C 49,10	H 9,27	N 7,16	Cl 18,12
	Gef.	C 49,08	H 9,68	N 7,21	Cl 19,75

IR-Spektrum (KBr):
3510, 3180, 2960, 2880, 2730, 2690, 1455, 1400, 1360-1350 Doppelbande, 1095, 965.

NMR-Spektrum (D_2O):
1,55 (S; 6). 3,23 (S; 3). 3,54 (S; 2). 4,49 (S; 4). 5,20 (S; 1).

Base von 38

29,0 g 21 wurden mit 36,0 g Äthylenglycol wie bei 38 beschrieben umgesetzt. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in Wasser aufgenommen. Die Base wurde mit Natronlauge freigesetzt und ausgeäthert.

Ausbeute: 22,0 g Öl

Die Destillation i. Vak. ergab: 11,6 g

Sdp. $_{12\ Torr}$ 73-74°

IR-Spektrum (liquid film):
3330, 2955, 2870, 2780, 1460, 1385, 1345, 1085, 935.

NMR-Spektrum (Benzol d6):
1,07 (S; 6). 1,51 (S; 1) mit D_2O austauschbar. 2,33 (S; 3). 2,49 (S; 2). 3,47 (M; 4). 4,63 (S; 1).

2,2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd-N-Acetylderivat (39)

32,0 g 20 wurden in 300 ml Acetanhydrid 1,5 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das überschüssige Acetanhydrid mit Wasser verseift und die Lösung mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wurde mit Äther oder Chloroform ausgeschüttelt und auf zwei Wegen aufgearbeitet:

1. Das extrahierte Produkt wurde aus Äther/Petroläther kristallisiert und umkristallisiert. Dies erwies sich als sehr aufwendig, da die Substanz so nur schwer zur Kristallisation gebracht werden konnte. Außerdem mußte sehr oft umkristallisiert werden; die Ausbeuten waren entsprechend gering.

Schmp. 72-74°

2. 38,4 g ausgeschütteltes Produkt wurden im Vakuum destilliert:

Ausbeute: 32,0 g Öl

Sdp. $_{1,5\ Torr}$ 110-130°

Dieses Öl ließ sich leicht aus Äther/Petroläther kristallisieren.

Schmp. 72-74°

$C_8H_{15}NO_2$	(157,2)	Ber.	C 61,12	H 9,62	N 8,91
		Gef.	C 60,77	H 9,12	N 8,83

IR-Spektrum (KBr):

2975, 2920, 2810, 2710, 1710, 1610, 1475, 1390, 1350, 1310.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

1,09 (S; 6). 2,07 (S; 3). 3,03 (S; 3). 3,48 (S; 2). 10,33 (S; 1).

Oxim von 39, Substanz 40

39 wurde in Methanol gelöst und mit 1,5 Mol Hydroxylaminhydrochlorid in wässriger Lösung versetzt. Diese Mischung wurde 1/2 Std. bei 60° gerührt und anschließend mit Natronlauge neutralisiert. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Chloroform oder Äther extrahiert und aus Cyclohexan oder Äther kristallisiert und umkristallisiert.

Schmp. 83-85°

$C_8H_{16}N_2O_2$ (172,2) Ber. C 55,79 H 9,36 N 16,27
Gef. C 55,87 H 9,23 N 16,30

IR-Spektrum (KBr):
3275, 3070, 2960, 2930, 2870, 2710, 1590, 1475, 1385, 1370, 1020, 925, 715.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
Einige Signale sind, möglicherweise als Folge eines Z-E Gemisches, verdoppelt, wobei die Intensität des zusätzlichen Signals etwa 1/3 des größeren Signals ist. Die chemische Verschiebung des zusätzlichen Signals wird in Klammern angegeben. Die relative Intensität ist stets die der beiden Signale zusammen.
1,12; (1,17);(S; 6). 2,11 (S; 3). 3,02; (,294); (S; 3). 3,43; (3,37); (S; 2). 7,38 (S; 1). 9,67 (S; 1) mit D_2O austauschbar.

2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd-N-Acetylderivat (41)

10,0 g Base aus 10 wurden mit 90 g Acetanhydrid analog 39 umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 8,0 g (75 % d. Th.)
Sdp.$_{2\ Torr}$ 135° (Luftbad)

$C_{11}H_{21}NO_2$ (199,3)

Oxim von 41, Substanz 42

2,0 g 41 wurden mit 0,7 g Hydroxylaminhydrochlorid wie bei 40 umgesetzt und aufgearbeitet.

Schmp. 79-80°

$C_{11}H_{22}N_2O_2$ (214,3) Ber. C 61,65 H 10,35 N 13,07
Gef. C 62,02 H 10,40 N 13,35

IR-Spektrum (KBr):
3175, 3065, 2960, 2925, 2870, 1610, 1460, 1440, 1410, 1385, 1355, 1280, 940, 780.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,95 (T; 6,0 Hz); 1,13 (S); 1,40 (M); zusammen 13. 2,11 (S; 2). 3,25 (T; 6,0 Hz); 3,41 (S); zusammen 4. 7,38 (S; 1). 8,20 (S; 1) mit D_2O austauschbar.

2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd (43)

4,5 g 41 wurden mit 6 n H_2SO_4 6 Std. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde durch Ausäthern von nicht umgesetztem N-Acetylderivat befreit. Danach wurde alkalisiert, abermals ausgeäthert und die ätherische Lösung der Base getrocknet. Der nach dem Abziehen des Äthers hinterbleibende Rückstand wurde destilliert.

Ausbeute: 1,2 g
Sdp. $_{14\ Torr}$ 70°

IR-Spektrum ($CHCl_3$):
2960, 2930, 2865, 1720, 1460, 1370, 1360.

Nach einigen Tagen war das Destillat durchkristallisiert. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Schmp. 53°
RF 0,78 (FM I, Aluminiumoxid neutral)

IR-Spektrum (KBr) und NMR-Spektrum ($CDCl_3$) waren deckungsgleich mit denen von 9.

Abtrennung des Formaldehyds als Aminal

Allgemeine Methode

Das Tetrahydro-1.3-oxazinhydrochloridderivat wurde in Methanol gelöst und mit einer Lösung von Dianilinoäthan in Methanol versetzt. Fast sofort trat Kristallisation ein. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde mehrmals eingeengt und die ausgeschiedenen Kristalle wiederum abgetrennt. Die vereinigten Kristallisate wurden aus Methanol umkristallisiert. Aus der Mutterlauge ließ sich gegebenenfalls nicht umgesetztes Dianilinoäthan isolieren.

Die von Aminal und nicht umgesetzten Dianilinoäthan weitgehend befreite Lösung wurde zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Äther extrahiert und aus Aceton oder Äthylacetat umkristallisiert.

Formaldehydaminal (aus den Ansätzen)

Schmp. 126°

IR-Spektren (KBr):
3065, 3045, 2910, 2830, 2800, 1595, 1570, 1490, 1460, 1385, 1330-1320 Doppelbande, 745-735 Doppelbande, 685.

Das aus den jeweiligen Ansätzen isolierte Aminal war bezüglich Schmp., Mischschmp. und IR-Spektren identisch mit der aus Formaldehyd und Dianilinoäthan dargestellten Vergleichssubstanz.

2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd-hydrochlorid (11)

Vorversuch:

5,2 g 10 und 11,6 g (2,1 Mol) Dianilinoäthan ergaben:

Formaldehydaminal: 5,0 g (90 % d. Th.)
Schmp. 126°

Aminoaldehydhydrochlorid: 2,4 g (53 % d. Th.)
Schmp. 171-172°
RF 0,32 (FM II)

Diese Substanz war identisch mit 11 (vergl. S. 103).

Darstellung des Aminoaldehyd-hydrochlorids nach der endgültigen Methode

5,0 g 10 und 4,8 g (1,0 Mol) Dianilinoäthan ergaben:

Formaldehydaminal: 4,9 g (92 % d. Th.)
Schmp. 126°

Aminoaldehydhydrochlorid: 3,2 g (75 % d. Th.)
Schmp. 171-172°

2,2-Dimethyl-3-dodecylaminopropionaldehyd-hydrochlorid (44)

11,7 g 22 und 7,5 g Dianilinoäthan ergaben nach der allgemeinen Vorschrift:

Formaldehydaminal: 5,2 g (60 % d. Th.)
Schmp. 126°

Aminoaldehydhydrochlorid: 6,2 g (58 % d. Th.)
Schmp. 133°
RF 0,38 (FM II)

$C_{17}H_{36}NO]$ Cl (306,0) Ber. C 66,74 H 11,86 N 4,58 Cl 11,59
Gef. C 66,94 H 12,30 N 4,62 Cl 12,16

IR-Spektrum (KBr):

3410, 2960, 2925, 2855, 2790, 1725, 1575, 1460.

2,2-Dimethyl-3-octadecylaminopropionaldehyd-hydrochlorid (45)

15,0 g 23 und 8,3 g Dianilinoäthan ergaben nach der allgemeinen Vorschrift:

Dianilinoäthan zurück: 3,6 g (43 % d. einges. Menge)
Schmp. 67°

Formaldehydaminal: 3,3 g (41 % d. Th.)
Schmp. 126°

Aminoaldehydhydrochlorid: 13,0 g (92 % d. Th.)
Schmp. 159-160°
RF 0,41 (FM II)

$C_{23}H_{48}NO]$ Cl (390,1) Ber. C 70,82 H 12,40 N 3,59 Cl 9,09
Gef. C 70,72 H 12,24 N 4,01 Cl 9,09

IR-Spektrum (KBr):

2920, 2850, 2780, 1720, 1570, 1460.

Darstellung der dimeren Aminoaldehyde aus den

Aminoaldehyd-hydrochloriden

Allgemeine Vorschrift

Die Aminoaldehyd-hydrochloride wurden in Wasser gelöst, die Basen mit Natronlauge freigesetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abziehen des Äthers verbleibende ölige Rückstand wurde einige Tage im Exsiccator aufbewahrt, bis die Substanz durchkristallisiert war.

Sämtliche Angaben bezüglich der Ausbeuten beziehen sich auf die nach dem Abziehen des Äthers verbleibende Menge an Rohbase.

Dimerer 2,2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd (8)

Das Hydrochlorid dieses Aminoaldehyds ließ sich nicht kristallisieren. Daher wurde der Formaldehyd, wie oben beschrieben, als Aminal abgetrennt und der ölige Rückstand der Mutterlauge sofort in Wasser gelöst. Diese Lösung wurde mit Filtercel geklärt und dann nach der allgemeinen Vorschrift zum dimeren Aminoaldehyd verarbeitet.

Aus 30,0 g 21 wurden mit 35,0 g Dianilinoäthan auf diese Weise gewonnen:

ölige Base: 23,4 g (98 % d. Th.)

Nach dem Umkristallisieren aus Aceton:

Schmp. 67-68°

RF 0,75 (FM I, Aluminiumoxid neutral)

RF 0,85 (FM IV, Aluminiumoxid neutral)

$C_{12}H_{24}N_2O$	(212,3)	Ber.	C 67,88	H 11,39	N 13,19
		Gef.	C 68,09	H 11,42	N 13,20

Das IR-Spektrum (KBr) und das NMR-Spektrum ($CDCl_3$) waren deckungsgleich mit denen von 8.

Dimerer 2,2-Dimethyl-3-butylaminopropionaldehyd (9)

23,2 g 10 wurden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt.

Ausbeute: 15,0 g (92 % d. Th.) ölige Base

Nach dem Umkristallisieren aus Aceton:

Schmp. 58-59°

RF 0,78 (FM I, Aluminiumoxid neutral)

$C_{18}H_{36}N_2O$ (296,5)

Das IR-Spektrum (KBr) und das NMR-Spektrum ($CDCl_3$) waren deckungsgleich mit denen von 9.

Dimerer 2,2-Dimethyl-3-dodecylaminopropionaldehyd (46)

21,5 g 44 wurden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt.

Ausbeute: 19,0 g (100 % d. Th.) ölige Base

Nach dem Umkristallisieren aus Aceton:

Schmp. 61-62°

RF 0,80 (FM I, Aluminiumoxid neutral)

$C_{34}H_{68}N_2O$ (520,9)	Ber.	C 78,39	H 13,16	N 5,38
	Gef.	C 78,50	H 13,03	N 5,51

Mol. Gew.: 520 (massenspektrometrisch)
482 (osmometrisch in Chloroform)

IR-Spektrum (KBr):
2975, 2950, 2915, 2895, 1455, 1075, 945.

Dimerer 2,2-Dimethyl-3-octadecylaminopropionaldehyd (47)

25,6 g 45 wurden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt.

Ausbeute: 24,1 g (100 % d. Th.)

Schmp. 39-40°

RF 0,74 (FM I, Aluminiumoxid neutral)

$C_{46}H_{92}N_2O$ (689,2)	Ber.	C 80,16	H 13,46	N 4,06
	Gef.	C 81,24	H 13,81	N 4,67

Mol. Gew.: 539 (osmometrisch in Chloroform)

IR-Spektrum (KBr):
2960, 2920, 2850, 1660, 1460, 1120.

Diese Substanz wich von den bisherigen dimeren Aminoaldehyden stark ab. So fehlte ihr völlig der bei den anderen dimeren Aminoaldehyden stets vorhandene kampherartige Geruch. Die Substanz ließ sich durch Umkristallisieren aus Aceton nicht weiter reinigen.

Derivate der

2,2-Dimethyl-3-alkylaminopropionaldehyd-hydrochloride

Aminoaldehyd-hydrochlorid und Kaliumcyanat wurden in wässriger Lösung im Verhältnis 1:1 umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Chloroform oder Chloroform/Isopropanol aus der wässrigen Lösung extrahiert. Der Rückstand der getrockneten Auszüge wurde aus Cyclohexan oder Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

6-Hydroxy-3.5.5-trimethyl-hexahydropyrimidon-(2) (48)

Analog 8 (vergl. S. 135) wurde aus 30,0 g 21 eine wässrige Lösung von 2,2-Dimethyl-3-methylaminopropionaldehyd-hydrochlorid hergestellt. Diese wurde mit einer wässrigen Lösung von 13,2 g Kaliumcyanat versetzt und einen Tag stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Chloroform/Isopropanol extrahiert.

Ausbeute: 16,0 g (61 % d. Th.)
Schmp. 188-189°
RF 0,04 (FM VI)

$C_7H_{14}N_2O$	(158,2)	Ber.	C 53,14	H 8,92	N 17,71
		Gef.	C 53,04	H 8,64	N 17,78

6-Hydroxy-3-butyl-5.5-dimethyl-hexahydropyrimidon-(2) (49)

7,8 g 11 und 3,3 g Kaliumcyanat wurden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 7,5 g (91,5 % d. Th.)
Schmp. 109-111°
RF 0,13 (FM VI)

$C_{10}H_{20}N_2O_2$	(200,3)	Ber.	C 59,97	H 10,07	N 13,99
		Gef.	C 59,84	H 10,08	N 14,04

IR-Spektrum (KBr):
3275, 3222, 3050, 2980, 2955, 2930, 2870, 1630, 1520, 1430, 1050, 750.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,92 (S); 1,02 (S); 1,42 (M); zusammen 13. 2,53 (D; 1) und 3,28 (D); innere Linien eines AM-Systems mit J_{gem} 11,5 Hz. Das Signal 3,28 überlagert ein Triplett der gleichen chemischen Verschiebung (7,0 Hz), zusammen 3. 4,22 (D; 4,0 Hz; 1); nach D_2O-Zusatz S. 5,28 (S, breit; 1); mit D_2O austauschbar. 6,22 (S; 4,0 Hz; 1); mit D_2O austauschbar.

6-Hydroxy-3-dodecyl-5.5-dimethyl-hexahydropyrimidon-(2) (50)

10,0 g 44 und 2,7 g Kaliumcyanat wurden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt.

Ausbeute: 10,1 g (100 % d. Th.)
Schmp. 98-99°
RF 0,19 (FM VI)

$C_{18}H_{36}N_2O_2$ (312,5) Ber. C 69,18 H 11,61 N 8,97
Gef. C 69,04 H 11,56 N 8,92

IR-Spektrum (KBr):
3270, 3215, 3050, 2955, 2920, 2850, 1625, 1515, 1455, 1425, 1050, 750.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,88 (S); 1,00 (S); 1,26 (S); zusammen 29. 2,72 (D; 11,5 Hz; 1) und 3,31 (D; 11,5 Hz); überlagert einem T; zusammen 3; innere Linien eines AM-Systems. 4,37 (D; 4,0 Hz; 1); nach D_2O-Austausch S. 5,35 (S, breit; 1); mit D_2O austauschbar. 6,23 (D; 4,0 Hz; 1); mit D_2O austauschbar.

6-Hydroxy-3-octadecyl-5.5-dimethyl-hexahydropyrimidon-(2) (51)

4,0 g 45 und 1,0 g Kaliumcyanat wurden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Die Substanz wurde aus Petroläther 50/70° umkristallisiert.

Ausbeute: 4,7 g (100 % d. Th.)
Schmp. 98-99°
RF 0,23 (FM VI)

$C_{24}H_{48}N_2O_2$ (396,6) Ber. C 72,67 H 12,20 N 7,06
Gef. C 72,88 H 12,25 N 7,10

IR-Spektrum (KBr):
3320, 3275, 3220, 3050, 2980, 2950, 2920, 2845, 1645, 1520, 1460, 1445, 1060, 755.

Untersuchung der Rohbase aus einem Ansatz nach Mannich und Wieder

1.3.5.5-Tetramethyl-6-hydroxy-hexahydropyrimidin (52)

Aus 30,0 g 21 wurde wie bei 8 eine wässrige Lösung des Aminoaldehydhydrochlorids hergestellt und dazu 15,5 g Methylaminlösung (33proz. in absol. Äthanol) zugegeben. Nach einer halben Std. wurden 12,4 g 40proz. Formaldehydlösung zugesetzt und abermals eine halbe Std. stehen gelassen. Danach wurde die Lösung eingeengt, alkalisiert und ausgeäthert.

Ausbeute: 20,4 g Rohprodukt
RF 0,56 0,75 (Aluminiumoxid neutral, FM I)
Festsubstanz: 16,5 g (63 % d. Th.) aus Petroläther
Schmp. 59°
RF 0,56 (FM I Aluminiumoxid neutral)
RF 0,62 (FM IV Aluminiumoxid neutral)

$C_8H_{18}N_2O$ (158,2) Ber. C 60,72 H 11,47 N 17,70
Gef. C 61,07 H 11,46 N 17,52

IR-Spektrum (KBr):
3170, 2960, 2925, 2850, 2790, 2735, 2705, 1455, 1370, 1345, 1250, 1240, 1085, 1015, 985, 965, 895.

NMR-Spektrum (Benzol d6):
1,06 (S); 1,12 (S); zusammen 6. 1,97 (S; ?); 2,02 (S; 3); 2,17 (S; ?); 2,21 (S; 3); zusammen 8. 2,40 (S; 1); mit D_2O austauschbar. 2,71 und 3,07 innere Linien eines AM-Systems mit J_{gem} 7,0 Hz; die Signale bei 3,07 und 3,19 enthalten zusätzlich eine (long range?) Kopplung von 2,5 Hz. 3,38 (S; 1).

Dimeres Kondensationsprodukt des

1.3.5.5-Tetramethyl-6-hydroxy-hexahydropyrimidins (53)

8,1 g 52 wurden 18 Std. in Benzol am Wasserabscheider gekocht. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde aus Petroläther 40/60° umkristallisiert.

Ausbeute: 6,4 g (84 % d. Th.)
Schmp. 91-93°
RF wie bei 52

$C_{16}H_{34}N_4O$ (298,5)	Ber.	C 64,38	H 11,48	N 18,77
	Gef.	C 64,55	H 11,43	N 18,78

Bei einem Versuch 52 durch Sublimation zu reinigen war stets ein Rückstand verblieben. Dieser wurde aus Petroläther 40/60° umkristallisiert.

Schmp. 91-93°
Gef. N 18,79

Die Substanz war nach DC, IR und NMR identisch mit 53.

1.3.5.5-Tetramethyl-6-hydroxy-hexahydropyrimidin (52)

aus Basengemisch IV

12,0 g 21 (1.3-Oxazin-hydrochlorid-Derivat) und 4,5 g Methylaminhydrochlorid wurden in 50 ml Wasser 1,5 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alkalisiert und ausgeäthert.

Ausbeute: 7,7 g Rohprodukt (Basengemisch IV)
DC wie bei 52
Festsubstanz: 4,5 g (43 % d. Th.)
Schmp. 59°

Die Substanz ist nach DC, IR und NMR identisch mit 52.

1.3.5.5-Tetramethyl-6-hydroxy-hexahydropyrimidin (52)

aus einem Ansatz nach Mannich und Wieder, Ansatz I

Ein Ansatz nach Mannich und Wieder[5] (vergl. Ansatz I, Seite 99) ergab insgesamt 31,6 g Rohbase. Aus Petroläther 40/60° kristallisierte in der Tiefkühltruhe die Festsubstanz.

Ausbeute: 14,7 g (41 % d. Th.)

Die Substanz war identisch mit 52.

Kondensation freier primärer Amine mit Formaldehyd und Isobutyraldehyd

1) Kondensation mit 2 Mol Formaldehyd

Die Kondensation wurde stets in homogener Lösung mit Äthanol als Lösungsmittel durchgeführt. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluß wurde abgezogen und die so gewonnene Base nach Methode 1 (vergl. 26, 28, 29, 30) weiterverarbeitet. Da die gewonnenen Substanzen mit den in Tabelle 9 aufgeführten identisch sind, und auch die Ausbeuten nur unwesentlich abweichen, werden hier nur die beiden Modellversuche mit Butylamin als Beispiel beschrieben.

Ansatz V

67, g Butylamin, 16,0 g 35proz. Formaldehydlösung und 100 g Isobutyraldehyd wurden in 300 ml Äthanol gelöst. Das Gemisch erhitzte sich von selbst zum Sieden.

Rohbase: 189,0 g

Die Rohbase ergab mit 91,0 g Oxalsäure 28.

Ausbeute: 250,0 g (90 % d. Th.)
Schmp. 141-143°

Ansatz VI

37,0 g Butylamin, 95,0 g 35proz. Formaldehydlösung und 108 g Isobutyraldehyd wurden wie oben umgesetzt. 45 g Oxalsäure ergaben 28.

Ausbeute: 135,5 g (88 % d. Th.)
Schmp. 141-143°

2) Kondensation mit 1 Mol Formaldehyd

Sämtliche Bestandteile wurden im Mol Verhältnis 1:1:1 eingesetzt.

Ansatz VII

112 g 33proz. äthanolische Methylaminlösung, 100 g 35proz. Formaldehydlösung und 86 g Isobutyraldehyd wurden in Äthanol gelöst. Die Mischung erhitzte sich von selbst zum Sieden. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluß wurde abgezogen. Es hinterblieben 104,6 g Base (Theorie: 95,5 g).

RF 0,56 0,75 (Aluminiumoxid neutral, FM I)

Trennung:

20,0 g Base wurden in 100 ml Petroläther 50/70° gelöst und 2 mal mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mehrmals (insgesamt mit 900 ml) Petroläther ausgeschüttelt: Fraktion 1. Danach wurde die wässrige Phase mehrmals (insgesamt mit 900 ml) Äther ausgeschüttelt: Fraktion 2.

Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieben:

Fraktion 1: 13,9 g
RF 0,56 0,75 (Aluminiumoxid neutral, FM I)

Fraktion 2: 4,5 g
RF 0,56 (Aluminiumoxid neutral, FM I)

Aus 4,5 g Fraktion 2 ließen sich mit Petroläther 40/60° in der Tiefkühltruhe 0,5 g 52 vom Schmp. 59° kristallisieren.

Ansatz VIII

37,0 g Butylamin (0,5 Mol), 45,0 g (0,5 Mol) 35proz. Formaldehydlösung und 36,0 g (0,5 Mol) Isobutyraldehyd wurden in 250 ml Äthanol 2 Std. unter Rückfluß gekocht.

Ausbeute: 68 g
RF 0,48 0,61 0,77 (Aluminiumoxid neutral, FM VII)

1.3.5-Tributyl-hexahydro-s-triazin (54)

109,8 g (1,5 Mol) Butylamin und 172 g (2 Mol) 35proz. Formaldehydlösung wurden in 500 ml Äthanol 1 Std. unter Rückfluß gekocht.

Ausbeute: 130,2 g Rohprodukt
Destillation: S dp. $_{0,3\ Torr}$ 97-115°
Ausbeute: 90,3 g (71 % d. Th.)
RF 0,73 (Aluminiumoxid neutral, FM VII)

$C_{15}H_{33}N_3$ (255,5) Ber. N 16,45
Gef. N 16,47

1.3.-Octadecyl-5.5-dimethyl-6-hydroxy-hexahydropyrimidin (55)

12,0 g Octadecylamin, 4,5 g 35proz. Formaldehydlösung und 4,0 g Isobutyraldehyd wurden in 600 ml Äthanol 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Das nach dem Entfernen des Äthanols verbleibende Öl wurde aus Aceton/Äther (ca. 3:1) kristallisiert und umkristallisiert.

Ausbeute: 8,5 g (60 % d. Th.)
Schmp. 29-30°
RF 0,34 (Magnesiumsilikat, FM I)

$C_{42}H_{86}N_2O$ (635,2) Ber. C 79,42 H 13,65 N 4,41
Gef. C 80,25 H 13,87 N 4,44

Mol. Gew.: 590 (osmometrisch in Chloroform)

IR-Spektrum (KBr):
2920, 2850, 1665, 1455, 1375-1365 Doppelbande, 1105.

3) Derivate der Kondensationsprodukte aus freien Aminen

a) Umsetzung mit Kaliumcyanid

1-Butyl-3-amino-4. 4-dimethyl-pyrrolidon-(2) (56)

Ansatz IX

10, 2 g 10 wurden mit 6, 0 g Kaliumcyanid in 80 ml Eisessig 1/2 Std. unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Abziehen verbleibende Rückstand wurde in Wasser aufgenommen. Diese Lösung wurde durch Ausäthern gereinigt, alkalisiert und ausgeäthert. Der Rückstand der basischen Ätherextrakte wurde aus Petroläther kristallisiert und aus Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 8, 0 g (95 % d. Th.)
Schmp. 110-112°

$C_{10}H_{20}N_2O$ (184, 3)	Ber.	C 65, 17	H 10, 94	N 15, 20
	Gef.	C 65, 34	H 10, 99	N 15, 19

Mol. Gew.: 184 (massenspektrometrisch)

IR-Spektrum (KBr):
3400 (Schulter), 3300, 2955, 2925, 2855, 2800, 2670, 1630, 1485, 1455, 1360, 1320, 1265, 1230, 1130, 1090.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0, 96 (T); 0, 97 (S); 1, 13 (S); 1, 43 (M); teilweise überlagert, zusammen 13. 2, 95 und 3, 00 innere Linien eines AB-Systems mit J_{gem} 9, 0 Hz; 3, 23 (T; 6, 5 Hz); zusammen 4. 3, 95 (S; 1). 6, 43 (S; 2); mit D_2O austauschbar.

Ansatz X

97,0 g 10 und 65,1 g Kaliumcyanid wurden in wässrigem Methanol gelöst, mit 68,2 g (2 Mol) Eisessig versetzt und nach 1 Std. 60 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser gelöst. Das Ausäthern dieser Lösung ergab 21,3 g Neutralstoff.

Alkalisieren und Ausäthern der gereinigten wässrigen Lösung lieferte 51,5 g Base. Etwa 2/3 dieser Base ließen sich mit Petroläther kristallisieren.

Schmp. 110-112° (aus Äther)

Ansatz XI: Acetat von 56

62,0 g 10, 36,0 g (2 Mol) Kaliumcyanid und 16,6 g (1 Mol) Eisessig wurden in einer Mischung aus 500 ml Methanol und 250 ml Wasser 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Abziehen bis zur Trockene verbleibende Rückstand wurde mit Chloroform ausgezogen. Der Rückstand des Chloroformauszuges wurde aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 26,5 g (39 % d. Th.)
Schmp. 155-158°
Schmp. Base 110-112° (aus Äther)

IR-Spektrum (KBr):
3400 Schulter, 2960 beiderseits starke Schultern, 1660 breit, 1540, 1460, 1395, 1305, 1210, 1145.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,95 (T); 1,09 (S); 1,22 (S); 1,52 (M); zusammen 13. 1,95 (S; 3). 3,27 (S; 2). 3,52 (T; 2; 6,5 Hz). 4,47 (S; 1). 9,93 (S; 3); mit D_2O austauschbar.

Ansatz XII: 56 aus einer Base von Ansatz VI

Die gesamte Rohbase aus einem Ansatz VI wurde in 222 g (etwa 3 Mol) 25proz. Salzsäure aufgenommen. Nach Zusatz von 66,0 g (2 Mol) Kaliumcyanid reagierte die Lösung schwach sauer. Es wurde mit Methanol homogenisiert und 18 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde wie bei Ansatz X aufgearbeitet.

Neutralphase: 46,5 g

Diese Substanz gab nach Umsetzung mit Hydroxylamin mit $FeCl_3$ eine Rotfärbung.

Base: 30,6 g
Schmp. 110-112°

Die Base wurde wie bei Ansatz IX beschrieben kristallisiert und umkristallisiert.

Ansatz XIII: Hydrochlorid von 56 aus einer Base von Ansatz VII

Die gesamte Rohbase aus einem Ansatz VII wurde mit 60,0 g Kaliumcyanid und 200 g Salzsäure wie oben umgesetzt. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und ausgeäthert:

Neutralphase: 16,4 g

Die gereinigte wässrige Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthylacetat kristallisiert und umkristallisiert.

Ausbeute: 7,6 g
Schmp. 137-139° (Hydrochlorid)
Schmp. 110-112° (Base)

Aus der Mutterlauge des Hydrochlorids wurden nach Klärung mit Kohle 19,6 g 56 vom Schmp. 110-112° gewonnen.

1-Butyl-2-cyano-3. 3. 5. 5-tetramethyl-4-hydroxypiperidin (57)

Ansatz XIV

34, 0 g Butylamin, 40, 0 g Formaldehydlösung und 50, 0 g Isobutyraldehyd wurden 1 Std. unter Rückfluß in Äthanol gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterblieben 73, 2 g Rohbase.

63, 0 g dieser Rohbase wurden zusammen mit 230 g Natriumpyrosulfit in 1, 5 l Wasser gelöst. Dieser Mischung wurde eine wässrige Lösung von 80, 0 g Kaliumcyanid zugesetzt. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert: 49, 9 g.

Da diese Substanz nicht kristallisiert werden konnte, wurde sie mit wässriger Oxalsäure extrahiert, wobei sich etwa die Hälfte löste. Aus der wässrigen Lösung wurde wiederum die Base freigesetzt. Ein kleiner Anteil derselben ließ sich aus Petroläther kristallisieren.

Schmp. 117-118°

$C_{14}H_{26}N_2O$ (238, 4)	Ber.	C 70, 54	H 10, 99	N 11, 75
	Gef.	C 70, 72	H 10, 89	N 12, 02

IR-Spektrum (KBr):
3425, 3005, 2955, 2925, 2860, 2820, 2225, 1455, 1360, 1065.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0, 90 (S); 0, 98 (S); diese sind einem weiteren Signal überlagert, zusammen 9. 1, 08 (S); 1, 13 (S); zusammen 6. 1, 40 (M; 4). 1, 73 (S; 1); mit D_2O austauschbar. 2, 33 (M; 4). 3, 17 (S; 1). 3, 42 (S; 1).

2-Äthylamino-2-nitropropan (58)

27,7 g Äthyltriazin wurden in 200 ml 2-Nitropropan 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Abziehen des 2-Nitropropans verbleibende Substanz wurde in Äthanol aufgenommen und mit Oxalsäure umgesetzt.

Ausbeute: 43,4 g (Hydrogenoxalat)
Schmp. 163-165°

Diese Substanz ließ sich nicht analysenrein darstellen. Daher wurde aus einem Teil, über die freie Base, das Perchlorat gebildet.

Schmp. 214-217°

$C_6H_{15}N_2O_2\rceil ClO_4$ (246,7) Ber. C 29,41 H 6,14 N 11,36 Cl 14,71
Gef. C 29,52 H 6,23 N 11,27 Cl 14,52

NMR-Spektrum (D_2O):
1,81 (T; 3; 7,0 Hz). 2,20 (S; 6). 3,71 (Q; 2; 7,0 Hz). 4,13 (S; 2).

2-Butylamino-2-nitropropan (59)

48,8 g 54 und 68,0 g 2-Nitropropan wurden in Äthanol 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterblieben 93,9 g Rohbase.

DC auf Aluminiumoxid neutral, FM VII:
RF 0,73 (identisch mit dem RF von 54!)

Ein Anteil der Rohbase wurde in Isopropanol zum Perchlorat umgesetzt.

Schmp. 226-230°

$C_8H_{19}N_2O_2\rceil ClO_4$ (274,7) Ber. N 10,20 Cl 12,90
Gef. N 9,83 Cl 12,88

IR-Spektrum (KBr):
3420, 3190, 3110, 2960, 2935, 2875, 1545, 1455, 1340, 1080.

NMR-Spektrum (D_2O):
1,41 (T; 3; 5,5 Hz). 2,07 (M); 2,20 (S); zusammen 10. 3,67 (T;2; 7,5 Hz). 4,15 (S; 2).

2-Dodecylamino-2-nitropropan (60)

26,8 g 5 und 23,0 g 2-Nitropropan wurden in 400 ml Äthanol 3 Std. unter Rückfluß gekocht.

Ausbeute: 36,9 g (Rohbase)

Perchlorat (aus Äthanol)

Schmp. 207-209°

IR-Spektrum (KBr):
3420, 3190, 3100, 2950, 2915, 2845, 2805, 1545, 1540, 1465, 1435, 1370, 1340, 1105, 1085.

2-Dodecylamino-2-nitropropan (60) aus 4

Wie bei 60 wurden 35,0 g 4 und 32,0 g 2-Nitropropan umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 38,4 g Rohbase
Perchlorat: 7,0 g (aus der gesamten Rohbase!)

Dieses Perchlorat war identisch mit 60.

2-Octadecylamino-2-nitropropan (61)

24,1 g 3 und 15,0 g 2-Nitropropan wurden wie beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet:

Ausbeute: 21,9 g Rohbase

Perchlorat (aus Äthanol)

Schmp. 195-197° (sintert ab 190°, wird braun)

IR-Spektrum (KBr):
3420, 3185, 3100, 2950, 2915, 2845, 2805, 1550, 1540, 1465, 1435, 1370, 1340, 1100, 1085.

1-Butyl-3.3.5.5-tetramethyl-4-hydroxy-Δ 1-tetrahydropyridinium-perchlorat (62)

Ansatz XV

67,0 g Butylamin, 80,0 g Foramldehydlösung und 100 g Isobutyraldehyd ergaben analog Ansatz XIV 144,1 g Rohbase.

DC auf Aluminiumoxid neutral mit FM VII:

Rohbase XV	Dimerer Aminoaldehyd 9	1.3.5-Tributyl-hexahydro-s-triazin (54)
RF 0,77	RF 0,77	
		RF 0,73
RF 0,61		
RF 0,48		

Destillation i. Vak. ergab:

Fraktion	Sdp. 0,2 Torr	Menge
1	59-87°	8,9 g
2	87-95°	68,3 g
3	97-110°	24,6 g
Rückstand	-	21,2 g

Destillation der 2. Fraktion i. Vak. lieferte:

	Sdp. 1 Torr	Menge
Vorlauf	bis 86°	---
Hauptmenge	86-90°	44,8 g

Das DC der eingesetzten Rohbase aus Ansatz XV war mit dem des Destillats der 2. Fraktion identisch.

Das Destillat der 2. Fraktion wurde mit 70,0 g 2-Nitropropan 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterblieben 45,7 g Öl. Das DC dieses Öls unterschied sich nicht von dem des eingesetzten Destillats der 2. Fraktion und auch nicht vom DC der ursprünglichen Rohbase aus Ansatz XV.

Destillation i. Vak.:

Fraktion	Sdp. 0,5 Torr	Menge
1	64-76°	1,7 g
2	77-87°	24,6 g
3	87-92°	3,8 g
4	92-110°	9,2 g
Rückstand	---	---

Im DC der Fraktionen 2-4 erschien der Fleck mit RF 0,48 gegenüber der Rohbase aus Ansatz XV angereichert. Der Rückstand zeigte im DC nur noch die Flecke mit RF 0,48 und 0,61. Aus den vereinigten Fraktionen 2-4 ließen sich 9,0 g Perchlorat 62 isolieren.

Schmp. 189-191°

1-Butyl-2-cyano-3.3.5.5-tetramethyl-4-hydroxypiperidin (57) aus Perchlorat (62)

4,0 g 62 und 1,5 g Kaliumcyanid wurden in wässriger Lösung umgesetzt. Das Reaktionsprodukt war mit 57 identisch.

Ausbeute: 3,8 g

XIII Nebenreaktionen

1) Kondensation der 1.3-Oxazin-Derivate mit Aceton

Hydrochlorid von
1-Butyl-3-acetyl-4-hydroxy-5.5-dimethylpiperidin (63 HCl)

5,0 g 10 wurden in 50 ml Aceton mit 5,0 ml 85proz. Phosphorsäure 3,5 Std. unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Abziehen des Acetons verbleibende Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, alkalisiert und ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden getrocknet und die darin enthaltene Base mit Chlorwasserstoff ausgefällt.

Ausbeute: 3,3 g
Schmp. 188-189° (Methanol/Aceton)

$C_{13}H_{26}NO_2]$ Cl	(263,8)	Ber.	C 59,19	H 9,93	N 5,31	Cl 13,44
		Gef.	C 59,48	H 10,24	N 5,41	Cl 13,71

IR-Spektrum (KBr):
3260, 2960, 2930, 2870, 2675, 2630, 1700, 1460, 1430, 1365, 1170, 1095, 990, 975.

1-Butyl-3-acetyl-4-hydroxy-5.5-dimethylpiperidin (63)

Base aus 63 HCl

Schmp. 87-88° (aus Petroläther)

$C_{13}H_{25}NO_2$	(227,4)	Ber.	C 68,68	H 11,08	N 6,16
		Gef.	C 68,94	H 11,23	N 6,32

IR-Spektrum (KBr):
3380, 2980, 2955, 2940, 2890, 2870, 2820, 2800, 2780, 1685, 1460, 1366, 1175, 1070, 965.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,96 (S); 1,06 (S); 1,45 (M); einander teilweise überlagert, zusammen 13. 2,17 (D; 2,0 Hz); 2,22 (S); 2,35 (S); 2,52 (M); 2,74 (D; 4,0 Hz); 2,87 (D; 4,0 Hz); mit D_2O austauschbar; 2,90 (M; Bandbreite 5,0 Hz); nach D_2O-Austausch: 3,10 (M; Bandbreite 6,0 Hz); zusammen 11; nach D_2O-Austausch 10. 3,72 (M; Bandbreite 6,0 Hz; 1); nach D_2O-Austausch (D; 2,0 Hz; 1).

Hydrochlorid von
1-Methyl-3-acetyl-4-β-hydroxy-5.5-dimethylpiperidin (64 HCl)

50,0 g 21 wurden mit 60,0 g 70proz. Phosphorsäure und 500 ml Aceton versetzt. Danach wurde soviel Eisessig zugesetzt bis die Lösung in der Siedehitze homogen wurde. Nach 4 Std. Kochen unter Rückfluß wurde abgezogen, mit Natronlauge die Base freigesetzt (ohne Kühlung) und ausgeäthert.

Ausbeute: 47,5 g Rohbase (stark rotbraun gefärbt)

Aus dieser Rohbase ließ sich im Kühlschrank mit Petroläther 40/60° ein rotes Öl abscheiden. Daraus wurde das Hydrochlorid gebildet, welches sich durch Umkristallisieren aus Äthanol reinigen ließ.

Schmp. 255-257°

$C_{10}H_{20}NO_2$] Cl (221,7) Ber. C 54,17 H 9,09 N 6,32 Cl 15,99
Gef. C 54,39 H 8,99 N 6,26 Cl 15,91

IR-Spektrum (KBr):

3295, 2960, 2940, 2825, 2685, 1705, 1450, 1395, 1340, 1280, 1170, 1150, 1105, 1020.

1-Methyl-3-acetyl-4-β-hydroxy-5.5-dimethylpiperidin (64)

Base aus 64 HCl.

Schmp. 64°

RF 0,70 (Aluminiumoxid neutral, FM VIII)

IR-Spektrum (KBr):

3150, 2990, 2970, 2940, 2860, 2795, 1695, 1455, 1410, 1360, 1350, 1345, 1155, 1060, 1040.

1-Methyl-3-acetyl-4-α-hydroxy-5.5-dimethylpiperidin (65)

Ein zweiter Ansatz wurde wie oben behandelt, jedoch unter Kühlung alkalisiert. Die Base verfärbte sich nicht.

Rohbase: 45,0 g

Aus dieser Rohbase wurde mit Petroläther 50/70° kristallisiert:

1. Fraktion: 9,1 g

2. Fraktion: 8,3 g

Die erste Fraktion wurde mit Petroläther 50/70° umkristallisiert.

Schmp. 82°

RF 0,62 (Aluminiumoxid neutral, FM VIII)

$C_{10}H_{19}NO_2$ (185,3) Ber. C 64,83 H 10,34 N 7,56
Gef. C 65,01 H 10,39 N 7,85

IR-Spektrum (KBr):

3380, 2980, 2940, 2890, 2840, 2800, 1670, 1460, 1435, 1370, 1350, 1270, 1230, 1165, 1105, 960.

Hydrochlorid von

1-Methyl-3-acetyl-4-α- hydroxy-5.5-dimethylpiperidin (65 HCl)

Schmp. 257°

IR-Spektrum (KBr):

3335, 3020, 2960, 2940, 2655, 2590, 2495, 1700, 1660, 1450, 1410, 1395, 1345, 1280, 1220, 1065, 1045.

Perchlorat eines 1:1 Gemischs aus 64 und 65 (66)

Aus der 2. Kristallfraktion, welche bei der Darstellung von 65 angefallen war, wurde ein Perchlorat gebildet.

Schmp. 174-176°

$C_{10}H_{20}NO_2]ClO_4$ (285,7)	Ber.	C 42,04	H 7,06	N 4,90	Cl 12,41
	Gef.	C 42,08	H 7,24	N 4,82	Cl 12,60

IR-Spektrum (KBr):

3460, 3320, 3100, 2960, 2710, 1700, 1455, 1395, 1350, 1080.

1-Methyl-3-acetyl-5.5-dimethyl-Δ3-tetrahydropyridin (67)

Nachdem aus der bei 65 beschriebenen Rohbase die 2. Kristallfraktion abgetrennt war verblieben 23,0 g Öl. Dieses wurde durch Destillation gereinigt.

IR-Spektrum (liquid film):

2960, 2940, 2865, 2845, 2785, 1660, 1635, 1450, 1385, 1345, 1275, 1255, 1175, 1120, 1110.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

1,10 (S; 6). 2,19 (S; 2). 2,26 (S; 3). 2,35 (S; 3). 3,03 (D; 2,0 Hz; 2). 6,53 (T; 2,0 Hz; 1).

Perchlorat von
1-Methyl-3-acetyl-5.5-dimethyl-Δ3-tetrahydropyridin (67 $HClO_4$)

Schmp. 182-184°

$C_{10}H_{18}NO]ClO_4$ (267,8)	Ber.	C 44,86	H 6,79	N 5,23	Cl 13,24
	Gef.	C 44,83	H 6,75	N 5,48	Cl 12,67

IR-Spektrum (KBr):
3400, 3110, 2970, 2640, 1660, 1640, 1460, 1410, 1395, 1350, 1070.

NMR-Spektrum (D_2O):
1,73 (S; 6). 2,87 (S; 3). 3,50 (S; 3). 3,72 (S; 2). 4,35 (S breit; 2).
7,55 (S breit 1).

1-Methyl-3-acetyl-5.5-dimethyl-Δ3-tetrahydropyridin-Oxim (68)

7,5 g 67 und 4,7 g Hydroxylaminhydrochlorid wurden in wässrigem Äthanol gelöst. Die Lösung wurde auf dem Wasserbad erwärmt und laufend mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Nach 1/2 Std. wurde das Äthanol abgezogen und aus der verbleibenden wässrigen Lösung das Oxim ausgeäthert.

Ausbeute: 2,5 g
Schmp. 102° (50proz. Äthanol)
Lit. [19] Schmp. 112°

$C_{10}H_{18}N_2O$ (182,3)	Ber.	C 65,89	H 9,96	N 15,37
	Gef.	C 66,12	H 10,04	N 15,43

IR-Spektrum (KBr):
3400, 3260, 3150, 3025, 2950, 2865, 2810, 1460, 1435, 1385, 1360, 1305, 1190, 1110, 1010, 990, 905, 890.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
1,08 (S; 6). 1,98 (S; 3). 2,26 (S; 2). 2,38 (S; 3). 3,13 (D; 2,0 Hz; 2).
5,82 (T; 2,0 Hz; 1). 9,75 (S; 1); mit D_2O austauschbar.

Ansätze unter "Mannich-Bedingungen"

1) Ansatz XVI: 4 Std. Rückfluß

34,3 g 21, 50 ml Wasser, 100 ml Aceton und 3 Tropfen conc. Salzsäure. Nach 4 Std. wurde der gesamte Ansatz unter Umrühren in 1 l Aceton gegossen.

Ausbeute: 20,8 g 21

2) Ansatz XVII: 14 Std. Rückfluß

50 g 21, 100 ml Wasser, 500 ml Aceton sowie 3 Tropfen conc. Salzsäure.

Ausbeute: 45,0 g

Schmp. 255-257° (aus Äthanol)

IR-Spektrum (KBr):

3370, 3020, 2960, 2940, 2700, 2650, 2590, 2500, 1700, 1665, 1640, 1450, 1410, 1345, 1250, 1040.

2) Kondensation von 21 mit Isobutyraldehyd

1.3.3.5.5-Pentamethyl-4-hydroxy-Δ1-tetrahydropyridiniumchlorid (69)

5,0 g 21 wurden in 100 g Isobutyraldehyd mit 10,0 g 85proz. Phosphorsäure unter Zusatz von 100 g Eisessig (zur Homogenisierung des Gemischs) umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei 63.

Ausbeute: 2,5 g

Schmp. 227° (aus Methanol/Äthylacetat)

$C_{10}H_{20}NO]Cl$ (205,8)	Ber.	C 58,38	H 9,80	N 6,81	Cl 17,23
	Gef.	C 58,28	H 10,21	N 6,77	Cl 17,18

IR-Spektrum (KBr):

3265, 3000, 2970, 2945, 2875, 1685, 1450, 1375, 1360, 1305, 1060.

NMR-Spektrum (D_2O):

1,22 (S); 1,28 (S); zusammen 6. 1,50 (S); 1,57 (S); zusammen 6.

3,78 (S); 3,88 (S); zusammen 6. 8,67 (S; 1).

1.3.3.5.5-Pentamethyl-2.4.-dihydroxypiperidin (70)

Base von 69.

Schmp. 67° (aus Petroläther)

$C_{10}H_{21}NO_2$	(187,3)	Ber.	C 64,13	H 11,30	N 7,48
		Gef.	C 64,72	H 11,41	N 7,75

Mol. Gew.: 187 (massenspektrometrisch)

1.3.3.5.5-Pentamethyl-2-cyano-4-hydroxypiperidin (71)

0,6 g 69 und 0,3 g Kaliumcyanid wurden jeweils in Wasser gelöst. Sofort nach Vereinigung der beiden Lösungen trat Trübung ein. Nach einigen Std. wurde das Reaktionsprodukt mit Chloroform ausgezogen und aus Petroläther umkristallisiert.

Schmp. 96-98°

$C_{11}H_{20}N_2O$	(196,3)	Ber.	C 67,30	H 10,27	N 14,27
		Gef.	C 67,59	H 10,24	N 14,26

IR-Spektrum (KBr):
3465, 3010, 2960, 2865, 2800, 2225, 1610, 1470, 1450, 1440, 1380, 1360, 1060.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,96 (S; 3). 1,05 (S; 3). 1,15 (S); 1,18(S); zusammen 6. 1,79 (S; 1); mit D_2O austauschbar. 2,34 (S); 2,38 (S); zusammen 5. 3,22 (S; 1). 3,41 (S; 1).

1.3.3.5.5-Pentamethyl-4-hydroxy-Δ 1-tetrahydropyridinium-hydrogenoxalat (72)

24,2 g (o,2 Mol) Methylaminhydrogenoxalat, 6,6 g (0,22 Mol) Paraformaldehyd und 43,0 g (0,3 Mol) Isobutyraldehyd wurden in 200 ml Eisessig 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 34,7 g (63% d. Th.)
Schmp. 161-162°

NMR-Spektrum (D_2O):
1,50 (S); 1,56 (S); zusammen 6. 1,78 (S); 1,83 (S); zusammen 6. 4,08 (S; 1). 4,16 (S); 4,18 (S); zusammen 5. 8,98 (S; 1).

1.3.3.5.5-Pentamethyl-2-cyano-4-hydroxypiperidin (71) aus 72

10,0 g 72 und 6,0 g Kaliumcyanid wurden wie bei 71 umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 7,2 g (86 % d. Th.)

Diese Substanz war identisch mit 71.

1.3.3.5.5-Pentamethyl-4-hydroxy-Δ 1-tetrahydropyridinium-perchlorat (73)

9,0 g 72 wurden unter Erwärmen in wenig Äthanol gelöst und mit 5,5 g 70proz. Perchlorsäure versetzt. Danach wurde auf 50 ml eingeengt. Das Perchlorat kristallisierte beim Abkühlen auf Raumtemperatur aus.

Ausbeute: 7,1 g
Schmp. 127-130°

Mit Kaliumcyanid entstand auch aus dieser Substanz 71.

$C_{10}H_{20}NO]ClO_4$	(269,7)	Ber.	C 44,53	H 7,47	N 5,19	Cl 13,14
		Gef.	C 44,58	H 7,41	N 5,25	Cl 13,11

IR-Spektrum (KBr):

3505, 3265, 3010, 2965, 2945, 2875, 1685, 1450, 1365, 1070.

NMR-Spektrum (D_2O):

Nahezu deckungsgleich mit dem Spektrum von 72.

1.3.3.5.5-Pentamethyl-4-hydroxypiperidin (74)

10,0 g 73 wurden in methanolischer Lösung während 8 Std. mit 5,0 g Natriumboranat versetzt. Nachdem über Nacht gerührt worden war, wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Nach dem Einengen der Lösung wurde alkalisiert und ausgeäthert.

Ausbeute: 6,1 g (96 % d. Th.)

Schmp. 61-63° (sublimiert)

$C_{10}H_{21}NO$	(171,3)	Ber.	C 70,12	H 12,36	N 8,18
		Gef.	C 70,06	H 11,99	N 8,06

NMR-Spektrum (Benzol d6):

0,85 (S; 6). 1,14 (S); 1,22 (S); zusammen 7; nach D_2O-Austausch: 1,14 (S; 6). Innere Linien eines AB-Systems: 1,63 (D; 11,0 Hz; 2). 2,21 (D; 11,0 Hz; 2). Zusätzlich 1,5 Hz W-Kopplung. Dazwischen: 2,09 (S; 3). 2,70 (D; 7,0 Hz; 1); nach D_2O-Austausch: 2,70 (S; 1).

Ansätze mit Propionaldehyd

2,2-Bis-methylaminomethyl-propionaldehyd-N-Benzoylderivat (75)

44,8 g (0,67 Mol) Methylaminhydrochlorid, 30,0 g (1 Mol) Paraformaldehyd und 27,0 g (0,5 Mol) Propionaldehyd wurden in 120 ml Wasser 2 Std. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Die Mischung war danach homogen. Aus 1/3 dieser Mischung wurde die Base gewonnen, in Chloroform gelöst und mit 38,0 g Benzoylchlorid sowie 35,0 g Triäthylamin umgesetzt. Das gewonnene N-Benzoylderivat wurde aus Benzol/Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 26,7 g (34 % d. Th., berechnet auf Methylamin)
Schmp. 183°
RF 0,71 (Kieselgel FM I)

$C_{21}H_{24}N_2O_3$	(352,4)	Ber.	C 71,57	H 6,86	N 7,95
		Gef.	C 71,95	H 7,20	N 8,26

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
1,27 (S; 3). 2,97 (S; 6). 3,83 (S; 4). 7,37 (S; 10). 9,83 (S; 1).

Ansatz XVIII

26,8 g (0,2 Mol) Methylaminhydrochlorid, 30,0 g (1 Mol) Paraformaldehyd und 14,5 g (0,25 Mol) Propionaldehyd wurden 3 1/2 Std. wie bei 75 umgesetzt und ebenso zur Base aufgearbeitet. Diese Base bestand aus einer in Äther löslichen und einer in Äther unlöslichen Fraktion.

1.3.5-Trimethyl-hexahydropyrimidylaldehyd-(5) (76)

Die in Äther unlösliche Fraktion der Base aus Ansatz XVIII ließ sich nicht umkristallisieren. Sie zeigte im IR bei 1715 cm^{-1} eine Carbonylbande.

Ausbeute: 7,6 g
Schmp. 123-124°

$C_8H_{16}N_2O$ (156,2)

IR-Spektrum ($CHCl_3$):
2945, 2845, 2785, 2640, 1715, 1460, 1440, 1380, 1265, 1155, 1095, 900.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
0,91 (S; 3). 2,23 (S; 6). 8,86 (S; 1). Innere Linien des 1. AB-Systems: 1,98 (D; 11,5 Hz; 2); 2,97 (D; 11,5 Hz; 2). Innere Linien des 2. AB-Systems: 2,43 (D; 8,5 Hz; 1); teilweise überlagert mit S 2,23; 3,43 (D; 8,5 Hz; 1).

1.3.5-Trimethyl-5-hydroxymethyl-hexahydropyrimidin (77)

Die ätherlösliche Basenfraktion von Ansatz XVIII wurde destilliert.

Sdp. $_{15\ Torr}$ 100-125°

Im Kolben blieb eine große Menge Rückstand welcher 76 enthielt.
Das Destillat erstarrte. Es wurde durch Sublimation gereinigt.

Ausbeute: 1,2 g
Schmp. 90-91°

$C_8H_{18}N_2O$ (158,3)	Ber.	C 60,72	H 11,47	N 17,70
	Gef.	C 60,88	H 11,56	N 17,85

IR-Spektrum (KBr):
3140, 2970, 2950, 2920, 2865, 2840, 2805, 2780, 2760, 2700, 2650, 2620, 2600, 1465, 1450, 1385, 1260, 1245, 1160, 1095, 1050, 1030, 895.

NMR-Spektrum (Pyridin d5):
1,10 (S; 3). 2,08 (S; 6). 3,88 (S; 2). 5,35 (S; 1); mit D_2O austauschbar. Innere Linien des 1. AB-Systems: 1,95 (D; 11,o Hz; 2); 2,45 (D; 11,0 Hz; 2). Innere Linien des 2. AB-Systems: 2,53 (D; 8,0 Hz; 1); teilweise überlagert mit D 2,45; 3,03 (D; 8,0 Hz; 1).

1-Oxa-3.7.9-triaza-3.5.7-trimethyl-decalinon-(8) (78)

Ein Ansatz XVIII wurde auf dem Wasserbad eingedampft. Es entstand ein gelbes, schwach nach Formaldehyd riechendes Öl. 30,0 g dieses Öls wurden in 200 ml Wasser aufgenommen und mit einer Lösung von 20,0 g Kaliumcyanat in 200 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsprodukt wurde nach einigen Std. mit Chloroform extrahiert und aus Methanol/Äther umkristallisiert.

Schmp. 192-194°

$C_9H_{17}N_3O_2$	(199,3)	Ber.	C 54,25	H 8,60	N 21,09
		Gef.	C 54,65	H 8,08	N 21,14

IR-Spektrum (KBr):
3320, 3230, 3090, 2970, 2930, 2880, 2800, 2745, 2715, 1655, 1520, 1465, 1295, 1270, 1245, 1110, 1055.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):
1,02 (S; 3). 2,13 (S; 3). 2,90 (S; 3). 4,10 (M; 4,0 Hz und 1,5 Hz W-Kopplung; nach D_2O-Zusatz verschwindet die 4,0 Hz Kopplung; 1). 6,13 (D; 4,0 Hz; 1); mit D_2O austauschbar. Innere Linien des 1. AB-Systems: 2,11 (D; 11,5 Hz; 1); teilweise überlagert S 2,13; 3,93 (D; 11,5 Hz; 1); teilweise überlagert D 4,10. Innere Linien des 2. AB-Systems: 2,58 (D; 6,0 Hz; 1); zusätzlich W-Kopplung 1,5 Hz;

2,68 (D; 6,0 Hz; 1); zusätzlich W-Kopplung 1,5 Hz. Innere Linien des 3. AB-Systems: 3,63 (D; 8,0 Hz; 1); 4,28 (D; 8,0 Hz; 1); zusätzlich 1,5 Hz W-Kopplung.

Literaturverzeichnis

1) Heinrich Hellmann und Günter Opitz, "α-Amino-alkylierung" Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1960 S 132 f

2) Carl Mannich US Patent 1 824 676, in C.A. 26 258 (1932)

3) Kendrick R. Eilar und Owen A. Moe
J. Amer. chem. Soc. 75 3841 (1953)

4) C. Mannich, B. Lesser und F. Silten
Ber. dtsch. chem. Ges. 65 378 und 381 (1932)

5) C. Mannich und H. Wieder, Ber. dtsch. chem. Ges. 65 385 (1932)

6) A. Wohl, Ber. dtsch. chem. Ges. 38 4154 (1905)
A. Wohl, W. Hertzberg und M.S. Losanitsch, ebenda 4161

7) Edwin M. Smolin und Lorence Rapoport, "s-Triazines and derivates" Interscience Publishers New York 1967 S 477

8) A. Einhorn und A. Prettner, Liebigs Ann. Chem. 334 210 (1904)

9) Hans O. Möhrle und Ulrich Scharf
Arch. Pharmaz. 307 51 (1974)

10) H.G.O Becker, W. Eckrig, F. Fanghänel und S. Rommel
Wiss. Zeit. Tech. Hochsch. Leuna Merseburg 11 (1969) I S 38

11) Lloyd D. Taylor, Paul Mc Laughlin und Martin Mach
Org. praep. proc. 2 (1) 1970 33

12) Robert C. Elderfield "Heterocyclic compounds" Vol. 6
Wiley and Sons inc. New York 1957

13) H.-W. Wanzlick und W. Löchel, Angew. Chem. 65 162 (1953)

14) H.J. Roth und G. Langer, Arch. Pharmaz. 301 736 (1968)

15) C. Schöpf und F. Oechler, Liebigs Ann. Chem. 523 1 (1936)

16) Woldemar Schneider und Hansmerten Götz,
Liebigs Ann. Chem. 653 89 (1962)

17) J.T. Plati und W. Wenner, J. org. Chemistry 14 543 (1949)

18) C. Mannich und G. Ball, Arch. Pharmaz. 264 65 (1926)

19) C. Mannich und E. Buchholzer, Ber. dtsch. chem. Ges. 80 19 (1947)

Lebenslauf

Am 28. Dezember 1943 wurde ich, Dietrich Schnädelbach, als Sohn des Bankkaufmanns Hans Schnädelbach und seiner Frau Helene, geb. Reichert, in Neckarsulm (Württemberg) geboren.

Am 1. September 1950 wurde ich in die Volksschule Neckarsulm eingeschult. Im Dezember 1951 verzogen wir nach Bad Schwalbach (Taunus). Dort besuchte ich weiterhin die Volksschule. Nach dem Tod meines Vaters kehrte ich mit meiner Mutter Anfang Januar 1954 nach Neckarsulm zurück. Hier besuchte ich noch für kurze Zeit die Volksschule. Vom April 1954 bis zum März 1958 besuchte ich das Albert-Schweitzer-Gymnasium in Neckarsulm und anschließend bis März 1960 das Internat an der Privaten Oberschule für Jungen, Schloß Kirchberg (Jagst). Danach besuchte ich wiederum das Albert-Schweitzer-Gymnasium in Neckarsulm und legte dort im März 1963 die Reifeprüfung ab.

Im April 1963 begann ich als Praktikant in der Sülmertor-Apotheke, Heilbronn (Neckar) bei Herrn Apotheker Gerhard Eisele. Ich beendete meine Praktikantenzeit im März 1965 mit der pharmazeutischen Vorprüfung in Stuttgart. Vom 1. Mai bis zum 31. Oktober 1965 arbeitete ich als Vorexaminierter in der Neuen Apotheke, Neckarsulm bei Herrn Apotheker J. Dittrich.

Im November 1965 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Nach sechs Semestern bestand ich im Oktober 1968 das pharmazeutische Staatsexamen. Vom 1. November 1968 bis zum 31. März 1969 war ich als Kandidat in der Heide-Apotheke, Walsrode (Hann.), bei Herrn Pharmazierat Hans-Dieter Sohn beschäftigt.

Im April 1969 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Hans O. Möhrle mit der Abfassung dieser Dissertation. Diese Arbeit setzte ich seit Oktober 1969 am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin fort. Seitdem bin ich als Wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut tätig.

Die vorliegende Arbeit fand im Sommersemester 1973 ihren praktischen Abschluß.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Prof. Dr. H. Möhrle - die Herren Professoren und Dozenten:

H. Auterhoff, K.-H. Frömming, E. Graf, F. Moll (Pharmazie);

W. Bues, M. Hannack, Eu. Müller, W. Rüdorff (Chemie);

E. Bünning, A. Grahle, K. Mägdefrau (Botanik);

R. E. Bader (Bakteriologie und Hygiene);

K. Hummel, E. Reinhard (Pharmakognosie);

H. Uehleke (Pharmakologie);

H. Krüger, G. Möllenstedt (Physik).